FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

année 1973

N°: 116

# THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

diplôme d'état

par

Marie-Dominique BRUNAUD

née le 3 JANVIER 1945 à Paris 16e

Présentée et soutenue publiquement le 1973

# LES CANCERS PRIMITIFS MULTIPLES
## à propos de 20 cas personnels
## revue critique de la littérature

Président: M. Jean Paillas, professeur

FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE PARIS

année 1973 N°:

# THESE POUR LE DOCTORAT EN MEDECINE

diplôme d'état

par
Marie-Dominique BRUNAUD
née le 3 JANVIER 1945 à Paris 16e

Présentée et soutenue publiquement le 1973

# LES CANCERS PRIMITIFS MULTIPLES à propos de 20 cas personnels revue critique de la littérature

Président: M. Jean Paillas, professeur

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

1/10/73

# UNIVERSITE PARIS VI

## FACULTE DE MEDECINE SAINT-ANTOINE

### Professeurs Titulaires

-:-:-:-:-:-:-:-:-

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | ANDRE R. | Hématologie | MM. | GOSSET J. | Chirurgie |
| | BRICOUT F. | Bactério-virologie | | GOLVAN Y. J. | Parasitologie |
| | BRISSAUD H. | Pédiatrie | | HUGELIN A. | Physiologie |
| | BROCARD R. | Médecine | | LAPLANE R. | Pédiatrie |
| | CATINAT J. | Cardiologie | | LE LORIER G. | Obstétrique |
| | CERBONNET G. | Chirurgie | | LOEPER J. | Médecine Expérimental |
| | CHALUT J. | Radiologie | | | |
| | CHERIGIE Ed. | Radiologie | | | Immunologie |
| | CHIGOT P. L. | Chirurgie Infantile | | LOYGUE J. | Chirurgie |
| | CONTAMIN Fr. | Neurologie | | MAROIS M. | Histologie |
| | CONTE M. | Médecine | | MERGER R. | Obstétrique |
| | DAGUET L. | Bactériologie | | MILHAUD G. | Biophysique |
| | DEBRAY J. | Médecine | | NICK J. | Neurologie |
| | DRY J. | Médecine | | ORCEL L. | Anatomie-Pathologique |
| | DUHAMEL G. | Hématologie | | | |
| | FLABEAU F. | Chirurgie | | PERRAULT M. | Médecine |
| | GERBEAUX J. | Thérapeutique | | PICARD J. | Biochimie |
| | GIRARD F. | Physiologie | | POLONOVSKI Cl | Pédiatrie |
| | | | | POLONOVSKI J. | Biochimie |
| | | | | RICHET G. | Néphrologie |

### Professeurs sans chaire

-:-:-:-:--:-:-:

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | ARDAILLOU R. | Physiologie | MM. | MALAFOSSE M. | Chirurige |
| Mme | CHAPUT A. | Stomatologie | | PIERON R. | Pneumo-phtisiologie |
| MM. | GUIRAUDON G. | Anatomie | | | |
| | LASFARGUES G. | Pédiatrie | | ROUX Ch. | Embryologie |
| | | | | WARGON H. | Médecine Expériment. |

## Maîtres de Conférences

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | AKOUN G. | Médecine | MM. | HUGUIER M. | Chirurgie |
| | ALBY J.M. | Psychiatrie | | KRULIK M. | Méd. Générale |
| | AMSTUTZ P. | Réanimation | | LAUGIER A. | Radiologie |
| | APOIL A. | Orth. Traum. | | LEVY V.G. | Médecine |
| Mme | ARON D. | Ophtalmologie | | MENSCH B. | Biophysique |
| MM. | ATTAL C. | Pédiatrie | | MERY J. Ph. | Néphrologie |
| | BAUX S. | Chirurgie | Mme | MIGNON Fr. | Néphrologie |
| | BOURY G. | Chirurgie | MM. | NAJMAN A. | Hématologie |
| | CHEYMOL G. | Pharmacologie | | NICOLLE M. | Neurologie |
| | CHOUARD Cl. | O.R.L. | | OPOLON J. | Médecine |
| | CLOAREC M. | Médecine | | PAQUELIN Fr. | O.R.L. |
| Mme | COMBRISSON A. | Hématologie | | PISSARRO B. | Méd. Préventive |
| MM. | DECROIX G. | Pneumo-phtisiol. | | RAMPINI Cl. | Biochimie |
| | DELIGNE P. | Anesthésiologie | | RICHARDET J.M. | Pédiatrie |
| | DOYON D. | Radiologie | | ROLAND J. | Anat.Pathologique |
| | FONTAINE J.L. | Pédiatrie | | SALAT J. | Obstétrique |
| | GAUTIER H. | Physiologie | | SALMON Ch. | Hématologie |
| | GRUNER M. | Chirurgie infantile | | SANTARELLI J. | Obstétrique |
| | GUILMET Cl. | Anesthésiologie | | WEINMANN S. | Biochimie |
| | HERMAN D. | Médecine | | WITCHITZ S. | Cardiologie |
| | HUGUET Cl. | Chirurgie | | | |

| | | | |
|---|---|---|---|
| BARRITAULT L. | Biophysique (ff) | THOMAS M. | Médecine (ff) |
| BODIN F. | Médecine (ff) | VERGEZ P. | Bactériologie (ff) |
| BIGOT R. | Radiologie (ff) | | |

## Enseignants associés

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

| | | |
|---|---|---|
| M.C.A. | M. ELIAKIS E. | Médecine Légale |

## Enseignants contractuels

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

| | | |
|---|---|---|
| M.C.A. | M. KIRSCH F. | Physiologie Biochimique |

## Directeurs d'Enseignement Clinique

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | ETIENNE | MM. | BENSAUDE | MM. | ZENATTI |
| | LEGRAND | | DUPUIS | | NATALI |
| | BERTHET | | MICHAUD | | ROMEO |
| | FASANO | | CRIMAIL | | LAMBERT |
| | ROISIN | | WEILL | | CHASSERANT |
| | VIALAS | | FORTESA | Mme | TAQUET |

## Chargés d'Enseignement

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

| | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| MM. | BRUEZIERE | Chirurgie Infantile | MM. | DUNET | Endocrinologie |
| | CRISTOL | Cardiologie | | LOFFREDO | Obstétrique |

## Attachés d' Enseignement

-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-:-

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| MM. | CASASSUS | Cardiologie | MM. | MIGNOT | Neurologie |
| | COUVREUR | Thérapeutique | | SAUVAN | Cardiologie |
| | des LAURIERS | Neurologie | | VANNIER | Pneumologie |
| | GALLOUEDEC | Pneumologie | | POULET | |
| | ABITBOL | | | RACHINEL | |
| | MARTEAU | | | DUCAN | |
| | GAMERMANN | | | LEWKOWICZ | |
| | JOANNIDES | | | MEILLAUD | |
| | MAUGENEST | | | | |

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548021_0024

A MON PERE, A MA MERE,

en témoignage de ma gratitude

et de mon affection.

A MON FILS THOMAS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN PAILLAS

qui nous a inspiré le sujet de cette thèse
et nous a fait l'honneur de la présider ;

il nous a toujours conseillé avec patience
et bienveillance ;

qu'il trouve ici l'expression de notre reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JACQUES AMOUROUX

qui a bien voulu nous accueillir dans son service ;

nous avons déjà pu bénéficier de la qualité de son enseignement.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX,

Professeur R. KOURILSKY

Professeur M. CONTE

Professeur P. MORAX

Professeur H. BRISSAUD

Professeur J. CAROLI

Professeur M. PERRAULT

Professeur J. PAILLAS

Docteur J. AMOUROUX

# INTRODUCTION

Il y a plus de cent ans, on s'interrogeait déjà sur l'existence des cancers primitifs multiples.

Depuis un demi-siècle, on s'y intéresse sérieusement. Depuis une quinzaine d'années, nous possédons d'importants travaux.

Pourquoi y revenir à propos d'une minuscule statistique ?

Il nous est apparu que les nombreuses publications de ces dernières années étaient très difficilement comparables. Cela semble dû au fait que les critères de sélection et d'étude sont différents et souvent peu stricts.

Nos observations peu nombreuses reflètent notre tentative rigoureuse de définition et de sélection.

Notre étude n'a retenu que les carcinomes. Nos critères de sélection sont les suivants : nous ne considérons comme multiples que les cancers de structure microscopique opposée, siégeant dans des organes différents ; ainsi que les cancers d'histologie différente d'un même système.

Au niveau des organes pairs, nous n'acceptons comme doubles que les tumeurs d'histologie totalement opposée.

Enfin, nous avons retenu quelques cas de cancers doubles de même structure histologique, au niveau de certaines localisations des voies aériennes et digestives supérieures.

En dehors de ces problèmes de critères sélectifs, reste le problème très discuté de la pathogénie des cancers, et, en particulier, des cancers primitifs multiples.

Notre travail s'est attaché à revoir et à analyser la littérature mondiale à ce sujet.

# HISTORIQUE

Dès la deuxième moitié du dix-neuvième siècle, BROCA, ROKITANSKI et VOLKMANN évoquaient la possibilité de cancers primitifs multiples.

VOLKMANN parlait de "multiplicité primaire". Mais ce n'est qu'avec BILLROTH (1879) que les premiers cas de cancers multiples furent réellement décrits.

BILLROTH admettait la possibilité de deux cancers successifs mais refusait celle de la simultanéité. Quoiqu'il en soit, il eut le mérite d'être le premier à tenter une étude sérieuse, à ouvrir une discussion à ce sujet et à poser certains critères que nous reverrons ultérieurement.

En 1884, nous trouvons le travail de VERNEUIL qui avait créé à l'époque toute une série de termes : Homéochistiques - Hétérochistiques - Homéliques et Hétéréliques, qui ont été rapidement abandonnés.

L'étude de BARD en 1892 mettait en évidence des critères de sélection stricts. Ces critères furent violemment critiqués et rejetés par ROUSSY en 1929. En effet, ROUSSY estime que les cancers multiples sont exceptionnels.

Les premiers travaux conséquents n'apparurent qu'au début du vingtième siècle avec l'étude autopsique de PUHR : 219 cancers multiples sur 6 718 autopsies.

Puis à partir de 1932 les travaux abondent :

Tout d'abord WARREN et GATES (1932) qui groupèrent tous les cas de la littérature mondiale connus à cette époque. Puis, apparaissent de très nombreux travaux parmi lesquels nous avons relevé les plus importants : WATSON (1953), DESAIVE (1956), KARGER (1957), FRIED (1958) ; en 1961, l'importante étude publiée par MOERTEL.

En 1962, à Paris, la thèse de CHEVALLIER suivie en 1968 par la thèse de FOURNIER à propos des résultats du centre de tumeurs de l'Hôpital Tenon.

En 1964, FAUVET et Coll. publient leurs résultats sur 10 ans à l'Institut Gustave Roussy. La même année, l'Américain THOMA publie une statistique autopsique assez importante.

Ensuite, nous trouvons les travaux de : FEREMANS (1966), ABBES (1968).

A partir de 1969, nous avons relevé dans la littérature un certain nombre de statistiques dont les résultats nous paraissent très valables car elles sont faites à partir d'autopsies systématiques : ce sont les études de BERGE (1969), BAUER (1973), MIYAJI (1973) et KUEHL (1973). Ces dernières furent rapportées à la Conférence Internationale à Peruge (Italie), en Juillet 1973, dont le thème était:" Les cancers primitifs et multiples".

En dehors des importants travaux généraux sur les cancers primitifs multiples, nous avons relevé dans la littérature, bon nombre d'études plus limitées concernant telle ou telle sphère anatomique. Nous citerons : CACHIN (1961) et MOUNIER-KUHN (1963) pour leur étude sur les cancers multiples de la sphère ORL.

MANNES (1967), LEAFSTEDT (1968), MOBLEY (1968), DELARUE (1971) et AUERBACH (1973) pour leurs travaux sur les cancers multiples du poumon. Dans la sphère digestive, on note le travail de MOERTEL (1958).

STEG et BOCCON-GIBOD en 1970 publient sur les cancers multiples de l'appareil uro-génital ainsi que GILLIS en 1971. Pour l'appareil génital féminin, on note les travaux de KOLESNIKOVA en 1968, MAC MAHON (1969), SCHOTTENFELD (1971).

# ETUDE PERSONNELLE

## CRITERES DE SELECTION

Nos critères de sélection ont été annoncés dès l'introduction de ce travail.

Il nous a fallu, avant tout, éliminer un certain nombre d'entités.

Nous avons bien entendu éliminé toutes les métastases.
Nous avons aussi exclu :

- les cancers "multicentriques" suivant la définition de MOERTEL. Ces lésions sont fréquentes chez tous les auteurs, mais nous considérons qu'elles devraient faire partie à elles seules d'un autre sujet d'étude.
  Nous avons fait une exception pour les cancers des voies aéro-digestives supérieures, lorsque les deux carcinomes étaient situés dans des organes différents, non contigus (par exemple, langue et oesophage).

- les cancers d'un même organe, nés sur des lésions précancéreuses multiples : par exemple, le cancer colique sur polypose.

- les cancers multiples qui ne sont que des propagations l'un de l'autre (oesophage - bronche ou oesophage -trachée).

- les cancers cutanés multiples sans localisation muqueuse ou viscérale.

Enfin, nous avons éliminé les associations carcinome et sarcome, leucémie ou lympho-granulomatose maligne. Ces associations soulèvent d'autres problèmes que nous ne pouvons aborder dans la présente étude.

Nous n'avons donc retenu que les cancers de structure microscopique opposée, siégeant dans deux organes différents et à la limite, les cancers d'histologie différente d'un même système ; par exemple, un carcinoïde du grêle et un cancer épidermoïde de l'oesophage ou de l'anus.

En ce qui concerne les cancers des organes pairs, nous ne considérons comme multiples que les cancers de structure histologique rigoureusement opposée.

Nous retenons, en outre, certains cancers d'histologie identique, mais à localisations particulières des voies aéro-digestives supérieures.

## MATERIEL D'ETUDE

Notre étude est faite à partir du recrutement du Centre Hospitalier de Bicêtre, comprenant : 3 services de médecine générale, 2 services de chirurgie générale, 2 centres de réanimation (médicale et chirurgicale) et 1 service de neurologie.

Pour chaque cas, nous avons utilisé les données cliniques et histologiques antérieures, dans la mesure où nous avions la confirmation certaine de ces résultats. Dans tous les cas, nous avons pratiqué une autopsie. Chaque autopsie comprenant : un examen macroscopique complet de tous les organes ; un examen microscopique systématique.

TABLEAU 1 - FREQUENCE DES TUMEURS MALIGNES PRIMITIVES AU COURS DE 2058 AUTOPSIES

| psies | Tumeurs Malignes Primitives | Carcinomes | Autres Tumeurs Malignes Primitives |
|---|---|---|---|
| 058 | 550<br>26,7 % | 473<br>22,9 % | 77 |

TABLEAU 2 - REPARTITION DES CARCINOMES PRIMITIFS UNIQUES OU MULTIPLES

| | | Homme | Femme | TOTAL |
|---|---|---|---|---|
| E ESTIF | CAVITE BUCCALE | 10 | 1 | 11 |
| | OESOPHAGE | 18 | - | 18 |
| | ESTOMAC | 32 | 16 | 48 |
| | INTESTIN | 29 | 27 | 56 |
| | FOIE | 42 | 3 | 45 |
| | VOIES BILIAIRES | 6 | 12 | 18 |
| | PANCREAS | 23 | 15 | 38 |
| AREIL PIRATOIRE | BRONCHES | 77 | 12 | 89 |
| | LARYNX | 3 | - | 3 |
| AREIL OCRINIEN | THYROIDE | 2 | 7 | 9 |
| | SURRENALES | 1 | 1 | 2 |
| ETEMENT | PEAU | 2 | 3 | 5 |
| ES NAIRES | REIN | 10 | 5 | 15 |
| | VOIES EXCRETO-URINAIRES | 4 | 2 | 6 |
| ITAL IME | SEIN | - | 21 | 21 |
| | UTERUS | - | 11 | 11 |
| | OVAIRES | - | 16 | 16 |
| ITAL IME | PROSTATE | 29 | - | 29 |
| | VERGE | 1 | - | 1 |
| | ORIGINE INCONNUE | 25 | 7 | 32 |
| TOTAL | | 314 | 159 | 473 |

Du 8 Juin 1968 au 8 Juin 1973, nous avons effectué 2 058 autopsies. Le nombre des tumeurs malignes primitives est de 550. La répartition de ces tumeurs malignes est résumée dans le tableau (1). Sur ces 550 tumeurs malignes primitives, nous avons trouvé 473 carcinomes (tableau 2) dont 20 carcinomes primitifs multiples.

Nous avons mis en évidence des tumeurs malignes chez 195 femmes et 335 hommes.

La moyenne d'âge de nos sujets est élevée, car notre étude est avant tout une étude autopsique et que nombre de nos tumeurs furent découvertes fortuitement. La moyenne d'âge globale est de 70 ans.

Par rapport au sexe, nous trouvons une moyenne de 67 ans pour les hommes et 71 ans chez les femmes.

## RESULTATS

Sur 473 carcinomes, nous avons donc découvert 20 carcinomes doubles, soit une fréquence de 4,2 %. Leur répartition a été résumée dans le tableau (3).

Pour ces 20 carcinomes doubles il s'agissait de 4 femmes et 16 hommes.

La moyenne d'âge globale est de 69,5 ans. Elle est de 76,5 pour les femmes et 68, 4 pour les hommes.

Nous avons classé nos tumeurs doubles en trois grands groupes :

A - LES CANCERS DOUBLES DES VOIES AERO-DIGESTIVES SUPERIEURES

parmi lesquelles nous trouvons :

I - TROIS CANCERS EPIDERMOIDES BRONCHIQUES

respectivement associés à un cancer de la lèvre, de la langue et du larynx.

1 - Un carcinome bronchique et un carcinome épidermoïde de la lèvre

Observation 1 - M. VER.... 60 ans

Le malade est hospitalisé en novembre 1972 pour une altération de l'état général, brutale.
A l'examen, on note une lésion ulcérée de la partie médiane de la lèvre inférieure. La radiographie pulmonaire met en évidence une masse hilaire gauche.
Le malade décède avant que l'on puisse faire préciser par l'endoscopie et l'histologie, la nature de cette masse. Par contre, la biopsie de la lèvre inférieure révèle un cancer épidermoïde.

L'autopsie, pratiquée le 16 novembre 1972 permet d'observer : une volumineuse tumeur de la bronche souche gauche de 6 cm sur 7 cm, s'étendant aux branches de division lobaire. Cette tumeur avait un développement endo et surtout péri-bronchique.
L'examen histologique mettait en évidence un carcinome épidermoïde différencié, mature.
On retrouvait, en outre, de nombreux foyers métastatiques, au niveau des reins, du colon, des surrénales et de la rate.

2 - Un carcinome bronchique et un épithélioma épidermoïde de la langue

Le carcinome épidermoïde bronchique siégeait au niveau de la bronche lobaire supérieure gauche. Ces deux tumeurs n'avaient aucun rapport entre elles ; les données macroscopiques, la localisation métastatique sus-claviculaire gauche ainsi que les métastases hépatiques plaidaient en faveur de l'origine primitive du cancer bronchique, réfutant le diagnostic de métastase du carcinome de la base de la langue.

Observation 2 - M. LAF.... 62 ans.

Hospitalisé début novembre 1969 pour lombalgies droites.
L'exploration sommaire met en évidence des lacunes osseuses craniennes et une hypercalcémie très importante, variant de 154 mg/l à 198 mg/l. Un coma brutal entraîne le décès.

L'autopsie du 12 novembre révèle :

- un nodule ulcéré de la partie pharyngienne gauche de la face dorsale de la langue, totalement passé inaperçu cliniquement, apparaissant microscopiquement comme un épithélioma épidermoïde, différencié, mature, ortho et parakératosique, infiltrant et dissociant les muscles sous forme de boyaux pleins et épais.

- au niveau de la bronche lobaire supérieure gauche, une petite tumeur d' 1 cm de diamètre. Il s'agissait d'un épithélioma épidermoïde, différencié, mature, péri et endobronchique, à maturation dys, para et orthokératosique. Sur un fond d'alvéolite oédémateuse, macrophagique, voire purulente.

3 - Un cancer épidermoïde bronchique et un cancer épidermoïde du larynx traité par radiothérapie quelques années auparavant.

Le cancer bronchique primitif est situé au niveau de la bronche lobaire moyenne droite. Il s'agit d'un carcinome en grande partie indifférencié, de souche épidermoïde. On retrouve un foyer métastatique au niveau du poumon contro-latéral.

Observation 3 - M. CHA..... 79 ans

Hospitalisé en juillet 1972 pour poussée d'insuffisance respiratoire. A noter dans les antécédents de ce malade : une tuberculose pulmonaire ancienne, un long passé de bronchite chronique, et surtout un cancer du larynx, traité par radiothérapie quatre ans auparavant.

L'autopsie du 1er août 1972 met en évidence de très volumineuses adénopathies médiastinales et inter-trachéobronchiques, manifestement tumorales. Au niveau du poumon droit, on trouve une tumeur de la bronche lobaire moyenne, à développement endo et péribronchique, avec métastases dans le poumon contro-latéral.
L'examen du larynx ne retrouve aucune tumeur. Les cordes vocales seules apparaissent épaissies et scléreuses.

L'histologie confirme l'existence du carcinome bronchique primitif, de souche épidermoïde mais en grande partie indifférencié.

Au niveau du larynx, on note une ulcération superficielle au fond de laquelle existe une hypergénèse de fibres élastiques, correspondant certainement à des lésions de radiothérapie.

## II - UN CARCINOME OESOPHAGIEN associé à un épithélioma de la base de la langue

Il s'agissait d'un épithélioma malpighien, moyennement différencié de la base de la langue, traité en juillet 1968 par cobaltothérapie.

L'autopsie pratiquée 6 mois plus tard met en évidence un carcinome épidermoïde mature du tiers inférieur de l'oesophage.

Observation 4 - M. DUC.... 45 ans

Découverte en juillet 1968 d'un épithélioma de la base de la langue, traité par cobaltothérapie. En décembre 1968, on note une altération rapide de l'état général avec apparition d'une hépatomégalie, d'une ascite hémorragique et d'une dysphagie. Décès le 30 janvier 1969.

A l'autopsie, on note une ascite hémorragique et une hépato-mégalie métastatique. Au niveau du tiers inférieur de l'oesophage, on retrouve une tumeur se prolongeant le long de la petite courbure gastrique.

L'examen microscopique montre que cette tumeur est un carcinome épidermoïde, mature, en grande partie nécrosé.

L'examen de la langue a montré une fibrose massive. Aucun boyau tumoral n'a été retrouvé.

## B - LES CANCERS DOUBLES D'UN MEME SYSTEME OU D'ORGANES PAIRS

Notre étude a retrouvé deux cancers bronchiques primitifs doubles, totalement indépendants et simultanés :

- dans le premier cas, il s'agissait d'un carcinome anaplasique à petites cellules, situé au niveau de la bronche lobaire inférieure droite ; associé à un carcinome épidermoïde différencié, mature et kératinisant du lobe supérieur gauche.

- le deuxième cas associait aussi un carcinome anaplasique, à petites cellules du lobe supérieur droit, à un carcinome épidermoïde différencié, mature du lobe supérieur gauche.

Nous n'avons retenu ces deux cas que parce qu'il s'agissait de carcinomes anaplasiques à petites cellules .

En effet, nous rejetons l'association carcinome épidermoïde et carcinome anaplasique à grandes cellules, car certains carcinomes épidermoïdes matures et kératinisants peuvent par endroits prendre un aspect anaplasique à grandes cellules.

Observation 5 - M. LEV... 66 ans

Sourd-muet. Hospitalisé en février 1971, pour un ictère apparu quatre jours auparavant.

L'examen clinique révèle un gros foie dur. La radiographie pulmonaire met en évidence une opacité médiastinale droite débordant largement sur le lobe supérieur droit.

Le décès survient brutalement lors d'une poussée d'insuffisance respiratoire aiguë.

L'autopsie, effectuée le 26 février 1971, a montré :

- au niveau du poumon droit, une tumeur de 8 cm de diamètre, centrée sur le rameau apical de la bronche supérieure droite, à développement endo et péribronchique. L'étude microscopique a révélé qu'il s'agissait d'un carcinome anaplasique à petites cellules. Ce carcinome avait métastasé dans le foie.

- le poumon gauche présentait une tumeur de 3 cm de diamètre siégeant au sommet du culmen et ne semblant pas avoir de rapport évident avec les bronches. Il s'agissait d'un carcinome épidermoïde différencié, mature et kératinisant, développé aux dépens des bronchioles.

Observation 6 - M. TAU..... 68 ans

En février 1971, ce malade est hospitalisé pour un ictère avec fièvre et vomissements. Il décède quelques heures après son arrivée dans un tableau de choc.

L'autopsie, pratiquée le 11 février 1971, montre : une obstruction complète de l'ampoule de Vater par deux volumineux calculs, associée à d'importantes lésions d'angiocholite et une cholécystite aiguë suppurée.

L'examen des poumons met en évidence, à droite une tumeur endo et surtout péribronchique, centrée à l'origine de la bronche lobaire inférieure, avec importantes adénopathies. L'examen microscopique révèle un carcinome anaplasique à petites cellules. Cette tumeur avait métastasé à la surrénale gauche. Les bronches segmentaires postérieures et apicales du culmen du lobe supérieur gauche apparaissent sténosées par une formation friable qui, à l'examen histologique, se révéla être un carcinome épidermoïde, différencié, mature et kératinisant. Cette tumeur occupait massivement l'éperon séparant les deux rameaux bronchiques et se développait dans la lumière de chacune des deux bronches en formant des bourgeons libres non épithélialisés.

## C - LES CANCERS DOUBLES DES AUTRES ORGANES

Dans ce groupe, nous avons relevé, pour chaque organe, les cancers primitifs qui se sont accompagnés d'un autre cancer primitif.

Il est évident que le total de ces cancers dépasse donc la somme de nos cancers multiples : un même cancer pouvant se retrouver dans deux paragraphes.

### I - CARCINOMES DE LA PROSTATE (4 cas)

associés à un autre carcinome :

1 - Un carcinome prostatique et un carcinome épidermoïde différencié et mature de la bronche lobaire supérieure gauche

Il est intéressant de noter que ces deux cancers, aussi bien celui de la prostate que celui des bronches, étaient cliniquement latents .

Observation 7 - M. DER..... 81 ans

Hospitalisé en juin 1970 pour une fracture du col fémoral gauche chez un insuffisant respiratoire. En post-opératoire, on observe une poussée aiguë d'insuffisance respiratoire qui entraîne le décès.

L'autopsie du 23 juin 1970 met en évidence :

- un emphysème bulleux bilatéral, prédominant dans le lobe supérieur gauche, au niveau duquel on note une petite cicatrice fibreuse.
- une hypertrophie cardiaque modérée, à prédominance droite,
- un petit adénome prostatique avec lithiase.

L'examen microscopique révèle que la petite cicatrice fibreuse du lobe supérieur gauche n'est autre qu'une coulée épithéliomateuse intra-

bronchique d'un carcinome épidermoïde, mature, endo et péribronchique, se présentant sous la forme de boyaux cellulaires ou de massifs globuleux.

Quant à la prostate, on retrouve bien un adénomyome mais il existe aussi une prolifération tumorale maligne. Il s'agit d'un adénocarcinome à cellules claires et basophiles, à stroma fibreux dans lequel se dispersent quelques éléments lymphocytoïdes.

2 - Un carcinome de la prostate et un cancer épidermoïde bronchique, semblable au précédent mais qui, lui était suspecté cliniquement

Observation 8 - M. BOUP.... 67 ans.

Hospitalisé une première fois en janvier 1970 pour douleurs de l'hémithorax gauche. La radiographie thoracique met en évidence une image sous-claviculaire gauche bien limitée, excavée. Il existe en plus une lyse vertébrale au niveau de D 4.
Nouvelle hospitalisation fin mars 1970 pour paraplégie. Décès rapide.

L'autopsie du 3 avril 1970 montre que la lésion excavée du lobe supérieur du poumon gauche était une bulle d'emphysème, entourée de parenchyme densifié. Mais, on retrouve en plus, au niveau d'une bronche segmentaire de ce lobe, un nodule tumoral de 1 cm de diamètre. L'histologie a montré qu'il s'agissait d'un carcinome épidermoïde différencié, mature et kératinisant. La lyse vertébrale de D 4 correspondait à une métastase. La prostate présentait un adénomyome très remanié, en voie de dégénérescence maligne.

3 - Un carcinome rectal réséqué 8 ans avant la découverte du cancer prostatique.

Observation 9 - M. RIV... 78 ans

Hospitalisé poûr troubles respiratoires en mars 1969.

Dans les antécédents, on notait :

- un cancer du rectum réséqué en mars 1960 (anus iliaque),
- une résection endoscopique de la prostate en juillet 1968 pour cancer.

L'autopsie du 31 mars 1969 confirme l'adéno-carcinome à cellules claires de la prostate. Au niveau de l'anus, on trouve une fibrose simple. Le colon restant est normal. L'examen des poumons met en évidence de multiples lésions de pneumopathie aiguë.

4 - Un carcinome de la prostate et un carcinome gastrique ayant la forme histologique d'un adéno-acanthome

Observation 10 - M. KOP.... 84 ans.

Hospitalisé le 23 juin 1972 pour altération progressive de l'état général depuis quelques mois.

Dans les antécédents, on note une prostatectomie en 1946

L'examen ne retrouve rien. Une radiographie du squelette montre une déminéralisation diffuse et un épaississement de la voute cranienne. On discute une maladie de PAGET.

Décès le 8 juillet 1972 dans un tableau de cachexie extrême.

L'autopsie révèle : une infiltration de l'antre gastrique prédominant sur la petite courbure, réduisant considérablement la lumière antrale, avec nodules métastatiques au niveau du foie.

L'examen histologique permet d'affirmer le caractère malin de cette infiltration : il s'agit d'un adénocarcinome qui par place revêt un aspect lieberkuhnien, alors que, en d'autres endroits, on retrouve une maturation épidermoïde. Ces deux aspects sont ceux d'un adéno-acanthome. Dans les ganglions épiploïques, mésentériques et mésocoliques ainsi que dans le foie, on retrouve l'aspect d'adéno-acanthome.
L'étude microscopique systématique de la portion restante de la prostate a mis en évidence un adénocarcinome à cellules claires.

Il est intéressant de signaler que ces 4 cancers de la prostate étaient tous des adénocarcinomes à cellules claires ; et tous cliniquement latents, mais aucun n'était un microcancer.

## II - CARCINOMES COLIQUES (5 cas) associés à un autre carcinome.

1 - Un cancer rectal associé à un cancer de la prostate, que nous venons de voir : observation 9.

2 - Un adénocarcinome du sigmoïde, de type lieberkuhnien, très différencié, associé à un hépatome sur cirrhose de type trabéculaire.

Observation 11 - M. KRE... 82 ans

Hospitalisé en septembre 1969 pour troubles du transit.

On note des selles glaireuses et hémorragiques depuis plusieurs mois. Le nombre quotidien de ces émissions s'est rapidement accentué et il existait 15 à 20 selles par jour au moment de l'hospitalisation.

L'examen trouve une importante hépatomégalie, une splénomégalie, et une hypertrophie prostatique. La rectoscopie est normale jusqu'à 20 cm.
Le malade fait un collapsus brutal 8 jours après son admission.

L'autopsie du 26 septembre 1969 montre : une cirrhose hépatique avec, au niveau du lobe gauche, une volumineuse tumeur polychrome qui se révéla être un hépatome de type trabéculaire et massif, comportant parfois quelques ébauches de formations acineuses. La veine-porte était le siège d'une thrombose néoplasique massive.

Au niveau du colon sigmoïde, il existe une tumeur ulcéro-végétante de 2, 5 cm de diamètre. L'examen microscopique met en évidence un adéno-carcinome de type lieberkuhnien, très différencié, peu étendu, siégeant dans la muqueuse, la sous-muqueuse et détruisant en un seul point la musculeuse. La prostate était le siège d'un petit adénomyome.

3 - Un adénocarcinome lieberkuhnien du rectum ayant métastasé dans le foie et au niveau du mésentère ; et un carcinome épidermoïde mature du col utérin

Observation 12 - Mme MOU..... 85 ans.

Hospitalisée en septembre 1970, pour diarrhée sanglante. Le toucher rectal retrouve une tumeur du bas rectum. La malade meurt avant que l'on ait pu achever les explorations.

L'autopsie permet de découvrir une volumineuse masse tumorale englobant tout le petit bassin.

La dissection puis l'examen histologique ont montré :
- un carcinome épidermoïde de mature de type dyskératosique dont le point de départ vraisemblable était le col utérin, mais qui a diffusé à tout l'utérus, aux ovaires et à la vessie, ainsi qu'aux uretères et à la partie haute de l'ampoule rectale.
- un adéno-carcinome rectal de type lieberkuhnien envahissant la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculeuse.
Au niveau du foie et du mésentère, on retrouve des nodules métastatiques de l'adéno-carcinome rectal.

4 - Un carcinome rectal liberkuhnien avec métastases pulmonaires, associé à un épithélioma primitif de l'ovaire droit avec calcosphérites

Observation 13 - Mme CHA... 60 ans.

Hospitalisée en novembre 1969 pour une altération de l'état général, croissante depuis 2 mois, associée à l'apparition d'une pigmentation brune de la face avec hyperpilosité.

A l'examen, on retrouve une importante masse pelvienne, fixée. On

évoque une tumeur virilisante de l'ovaire. La malade meurt le 20 novembre 1969, en cours d'exploration.

L'autopsie du 21 novembre est rendue difficile par des adhérences épaisses entre les divers organes du petit bassin. La vessie et l'utérus sont normaux, mais les deux ovaires ont un aspect tumoral nécrotico-purulent. L'étude microscopique met en évidence un carcinome primitif de l'ovaire droit ayant métastasé à l'ovaire gauche. En aucun endroit, on ne retrouve l'aspect d'un arrhénoblastome, tumeur virilisante de l'ovaire. Il existe de plus une tumeur bourgeonnante du rectum de 3 cm de diamètre correspondant à un carcinome lieberkuhnien typique

5 - Un carcinome colique de type lieberkuhnien, réséqué 18 mois avant la découverte d'un hépatocholangiome malin.

Observation 14 - M. POT..... 45 ans.

Hospitalisé le 7 novembre 1969 pour altération de l'état général et meurt quelques heures après son admission. On note dans ses antécédents une colectomie droite en avril 1968.

L'autopsie du 10 novembre 1969 met en évidence : une hépatomégalie importante avec bloc tumoral enserrant le pédicule hépatique et le duodéno-pancréas. Le colon restant était normal.

L'examen histologique de la région hépatique a montré : un adénocarcinome à cellules claires et à noyaux périphériques. Il s'agit donc d'un hépato-cholangiome malin ou d'un cancer primitif des voies excréto-bilio-pancréatiques. L'extension de la tumeur ne permet pas de trancher. Mais le cancer colique, réséqué en avril 1968, étant un carcinome lieberkuhnien infiltrant du groupe B, nous sommes en présence de deux cancers différents.

## III - HEPATOMES SUR CIRRHOSE (3 cas)

associés à un autre cancer.

1 - Un hépatome et un adéno-carcinome du sigmoïde : observation 11

2 - Un hépatome et un carcinome à cellules claires du rein gauche

Observation 15 - M. RAO... 72 ans

Hospitalisé en août 1970 pour ascite et des oedèmes des membres inférieurs d'apparition récente.

Comme antécédents, on note une hémiplégie en 1960, un diabète découvert 8 ans auparavant et un éthylisme modéré.
L'examen clinique révèle peu de choses. La biologie hépatique est très perturbée. Les alpha-foetoprotéines sont positives. On évoque la possibilité d'un hépatome sur cirrhose

Le malade meurt le 1er septembre.

L'autopsie du 2 septembre retrouve une cirrhose macro-nodulaire avec deux nodules tumoraux blanchâtres correspondant à un hépatome.
Cet hépatome avait métastasé au niveau de la surrénale droite.
Le rein gauche présentait au niveau de sa face antérieure un volumineux bourgeon tumoral en saillie, de consistance ferme.
A l'examen histologique, il s'agissait d'un carcinome à cellules claires présentant des plages de remaniements oedémateux et hémorragiques.

3 - Un hépatome et un carcinome épidermoïde du tiers supérieur de l'oesophage.

Observation 16 - M. DAN ..... 70 ans.

Hospitalisé en octobre 1972 pour altération de l'état général et troubles respiratoires.

L'examen met en évidence une volumineuse hépatomégalie douloureuse, régulière, une hypertrophie prostatique, une paralysie récurrentielle.

La biologie hépatique est perturbée. La radiographie pulmonaire est normale. Une radiographie de l'oesophage met en évidence à l'union oesophage cervical et thoracique une zone rétrécie évoquant une compression extrinsèque.

Décès le 29 août 1973.

L'autopsie met en évidence :

- une cirrhose micronodulaire parsemée de nodules tumoraux polychromes dont l'examen histologique montrera qu'il s'agit d'un hépatome,
- un carcinome épidermoïde , mature et kératinisant du 1/3 supérieur de l'oesophage.

## IV - CARCINOMES BRONCHIQUES (3 cas) associés à un autre cancer.

1 - Deux carcinomes bronchiques épidermoïdes associés chacun à un adénocarcinome à cellules claires de la prostate : observations 7 et 8.

2 - Un carcinome épidermoïde bronchique différencié , mature et kératinisant, de la bronche lobaire inférieure gauche associé à un adénocarcinome de la queue du pancréas .

Observation 17 - M. REG.... 61 ans

Ethylique et tabagique. Hospitalisé en octobre 1969 dans un tableau aigu : collapsus, dyspnée, cyanose. Cet état a été rattaché à une insuffisance cardiaque avec arythmie et fibrillation auriculaire et forte présomption d'embolie pulmonaire. Il existe de plus une importante atteinte hépatique, certainement en rapport avec l'éthylisme.

Le 23 décembre, le malade meurt brutalement dans un tableau identique à celui de l'entrée.

L'autopsie du 26 décembre 1969 met en évidence une hypertrophie cardiaque à prédominance gauche, sans lésion myocardique. Il n'est pas retrouvé d'embolie pulmonaire. Par contre, il existe, dans le lobe inférieur du poumon gauche, une tumeur de 4, 5 cm de diamètre intra- et péribronchique. Cette tumeur est un carcinome épidermoïde différencié, mature et kératinisant.

On note, en outre, au niveau de la queue du pancréas une petite zone tumorale, correspondant à un adéno-carcinome primitif.

## V - CARCINOMES PANCREATIQUES (2 cas)

### associés à un autre cancer :

1 - L'association citée ci-dessus : observation 17.

2 - La deuxième tumeur pancréatique est aussi un adéno-carcinome de la queue du pancréas, associée à un microcancer thyroïdien sclérosant.

Observation 18 - Mme POT ..... 82 ans.

Hospitalisée en octobre 1972, cette malade présentait une volumineuse ascite, un épanchement pleural bilatéral et un paquet ganglionnaire jugulo-carotidien, dur, indolore, mal limité.

Le décès survient avant que la malade ait pu être explorée.

L'autopsie du 30 octobre montre, outre les épanchements des séreuses constatés cliniquement, une formation tumorale blanchâtre au nìveau de la queue du pancréas, atteignant la surrénale gauche et la rate.

L'estomac présente deux ulcérations fundiques.
Le foie est truffé de nodules d'aspect métastatique.
La thyroïde est faite de nodules juxtaposés de taille variable, de consistance dure, calcifiée.

Microscopiquement, il s'agissait d'un adénocarcinome à stroma fibreux de la queue du pancréas, propagé à la surrénale gauche, la rate et l'estomac. Les nodules hépatiques étaient bien des métastases de cet adénocarcinome.
Le parenchyme thyroïdien était très remanié. On notait des adénomes vésiculaires et colloïdes ainsi qu'un petit foyer irrégulier correspondant à un carcinome occulte sclérosant.

## VI - CARCINOMES DE L'ESTOMAC (3 cas) associés à un autre carcinome.

1 - Un adénocarcinome gastrique de type lieberkuhnien de la petite courbure horizontale associé à une cystadénocarcinome papillaire de l'ovaire droit avec calcosphérites.

Observation 19 - Mme MAI... 79 ans.

Hospitalisée le 2 avril 1971 pour diarrhée avec altération rapide de l'état général.

Apparition d'une pleurésie gauche. Décès le 26 avril 1971 par encombrement pulmonaire.

A l'autopsie, on note :

- une formation tumorale bourgeonnante, à contours polycycliques, de la portion horizontale de la petite courbure gastrique.
- un kyste avec végétations endocavitaires de l'ovaire droit.

L'examen histologique montre que la tumeur gastrique est un adénocarcinome de type lieberkuhnien avec différenciation colloïde muqueuse par endroits, mais ne dépassant pas la musculaire muqueuse.

La tumeur de l'ovaire droit correspond à un cystadénocarcinome séreux de type papillaire.
Dans les poumons, on n'a retrouvé que des lésions de pneumopathie aiguë.

2 - Un adénocarcinome du cardia et un épithélioma à cellules claires du rein droit

Observation 20 - M. MAL..... 72 ans.

Malade présentant une pleurésie hémorragique droite, adressé à Bicêtre pour ponction biopsie pleurale, le 13 septembre 1971.
A la suite de la ponction, le malade fait un collapsus. La réanimation est efficace mais quelques jours plus tard, le malade fait un accident vasculaire-cérébral dont il meurt le 17 septembre 1971.

L'autopsie montre au niveau du pôle inférieur du rein droit une importante tumeur diffusant dans la cavité rétropéritonéale. Cette tumeur est un carcinome à cellules claires.

Au niveau de l'estomac, près du cardia, mais sur la face postérieure, on trouve un ulcère à bords bourgeonnants, perforé et bouché par des adénopathies manifestement tumorales. L'examen histologique a confirmé qu'il s'agissait bien d'un adénocarcinome .

3 - Un adénoacanthome gastrique et un carcinome à cellules claires de la prostate - Observation 10

Ces diverses associations tumorales sont regroupées dans le tableau (3).

| | Bron | Foie | Panc | Colon | Oesop | Eston | Prost | Lèvre | Langue | Larynx | Rein | Ovaire | Utérus | Thyroïde | Total |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| ronches | 2 | - | 1 | - | - | - | 2 | 1 | 1 | 1 | - | - | - | - | 8 |
| oie | - | - | - | 2 | 1 | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | 4 |
| ancréas | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | 2 |
| olon | - | 2 | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - | 1 | 1 | - | 5 |
| esophage | - | 1 | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | 2 |
| stomac | - | - | - | - | - | - | 1 | - | - | - | 1 | 1 | - | - | 3 |
| rostate | 2 | - | - | 1 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | 4 |
| vre | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| angue | 1 | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 |
| arynx | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| ein | - | 1 | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 |
| aire | - | - | - | 1 | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | 2 |
| érus | - | - | - | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| yroïde | | | 1 | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 |
| TOTAL | 8 | 4 | 2 | 5 | 2 | 3 | 4 | 1 | 2 | 1 | 2 | 2 | 1 | 1 | 38* |

*En fait 40, car nous avons deux cancers doubles des bronches

Tableau 3 - Répartition des
20 Carcinomes Primitifs Doubles

## ASSOCIATIONS LES PLUS FREQUENTES

Bien qu'il soit périlleux de vouloir tirer des conclusions, à partir d'une très petite statistique, nous constatons que, pour notre étude, les associations les plus fréquentes sont :

| | | |
|---|---|---|
| Prostate | + | Colon<br>Estomac |
| Prostate | + | Bronches (2) |
| Foie | + | Colon<br>Oesophage |
| Colon | + | Utérus<br>Ovaire<br>Voies biliaires |

Il apparaît donc que les tumeurs dites "digestives" - tube digestif + foie - voies biliaires, sont les plus fréquentes, associées entre elles ou aux tumeurs de la sphère génitale : prostate, utérus, ovaire.

## CAS DIFFICILES

Dans certains cas, le diagnostic de cancers multiples peut être malaisé, voire impossible. Nous en avons eu deux exemples dans notre étude.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un homme de 64 ans, hospitalisé pour une altération de l'état général.

L'examen clinique met en évidence : une hépatomégalie manifestement tumorale, et une adénopathie juxta-carotidienne.

La radiographie pulmonaire met en évidence deux opacités arrondies du poumon gauche.

L'autopsie montre des foyers tumoraux pancréatiques, qui sont constitués par un carcinome anaplasique à grandes cellules

Le foie est le siège de nodules ayant la structure d'un carcinome anaplasique à grandes cellules . Des aspects identiques se retrouvent au niveau du poumon gauche.

Par contre, le ganglion juxta-carotidien est le siège d'un carcinome épidermoïde différencié, mature et kératinisant.

En conclusion :

Il semble bien que ce malade soit porteur de deux cancers :

- un carcinome anaplasique prouvé par des localisations hépatiques, pulmonaires et pancréatiques.
- un carcinome épidermoïde découvert dans une adénopathie cervicale.

Le cancer épidermoïde primitif n'a pas été trouvé malgré une autopsie minutieuse. Il est donc difficile de dire si le cancer anaplasique est d'origine bronchique ou pancréatique.

Le second cas illustre le fait qu'un foyer métastatique puisse être pris pour un cancer primitif, les structures histologiques étant identiques ou voisines.

Il s'agissait d'un homme de 58 ans, chez lequel on avait décelé une opacité arrondie du poumon droit, lors d'un examen radiographique systématique.

L'exérèse chirurgicale a montré une tumeur qui fut étiquetée "carcinoïde périphérique".

Les suites opératoires immédiates furent troublées par des hémorragies digestives. Le décès survint dans un tableau de coma hépatique.

A l'autopsie, on met en évidence un hépatome sur cirrhose très différencié, avec thrombose cancéreuse de la veine porte, et métastases au niveau de la surrénale droite.

La confrontation des coupes effectuées sur la pièce d'exérèse avec celles provenant de l'autopsie, a permis de se convaincre que la tumeur pulmonaire était une simple métastase de l'hépatome et non un carcinoïde .

En conclusion :

La métastase pulmonaire de l'hépatome a été prise pour un carcinoïde primitif des bronches distales en raison de sa structure endocrinienne. Il faut se rappeler que les "carcinoïdes périphériques" du poumon ne sont pas toujours des carcinoïdes primitifs, ni même parfois des carcinoïdes vrais.

# REVUE CRITIQUE DE LA LITTERATURE

Dans ce chapitre, nous nous proposons d'exposer les résultats des divers auteurs, de les discuter, et de les comparer aux nôtres.

Pour ce faire, nous n'avons volontairement sélectionné que les statistiques les plus importantes de ces vingt dernières années.

## FREQUENCE DES CANCERS MULTIPLES

Comme le montre le tableau 4, la fréquence des cancers multiples suivant les différentes études, oscille entre 0, 6 % pour FOURNIER (37) et 11, 7 % pour BERGE (13), en passant par de nombreux intermédiaires.

Pour expliquer de telles discordances, nous avons dû étudier :

- Les critères de sélection
- Le recrutement et le matériel
- Le mode d'exploration.

| AUTEURS (Date de publication) | Sujets présentant au moins 1 tumeur | Nombre de tumeurs multiples | % |
|---|---|---|---|
| CAS MONDIAUX 1904 - 1949 | 50 307 | 1 135 | 2,7 |
| WATSON (1953) 1932-1951 | 16 626 | 1 171 | 7,0 |
| DESAIVE (1956) 1925 -1955 | 13 251 | 308 | 2,3 |
| FRIED (1958) | 1 514 | 24 | 1,5 |
| MOERTEL (1961) 1944 -1953 | 37 580 | 1 909 | 5,1 |
| THOMA (1964) | 2 346 | 99 | 4,2 |
| FAUVET (1964) 1949 - 1959 | 25 562 | 477 | 1,86 |
| FEREMANS (1966) 1925 - 1945 | 33 754 | 1 004 | 2,9 |
| ABBES (1968) 1961 - 1967 | 2 462 | 100 | 4,4 |
| FOURNIER (1968) 1937 - 1967 | 13 364 | 81 | 0,6 |
| BERGE (1969) 1958 - 1966 | 4 895 | 572 | 11,7 |
| BAUER (1973) 1955 - 1965 | 3 008 | 249 | 8,0 |
| MIYAJI (1973) 1958 - 1967<br>1968 - 1970 | 61 689<br>- | 967<br>827 | 1,5<br>- |
| KUEHL (1973) 1950 - 1971 | 2 949 | 85 | 2,8 |

Tableau 4 - FREQUENCE DES CANCERS MULTIPLES DANS LA LITTERATURE

## LES CRITERES DE SELECTION

La définition des cancers multiples primitifs a subi de nombreuses variations au cours des années.

Les premiers critères de sélections sont attribués à BILLROTH et établis ainsi :

- Chaque tumeur doit être histologiquement différente.
- Les tumeurs doivent apparaître dans des territoires différents.
- Chaque tumeur doit produire ses propres métastases.

Depuis 1932, les critères généraux admis par la majorité des auteurs sont ceux établis par WARREN et GATES (115) :

- Chaque tumeur doit être histologiquement maligne.
- Chaque tumeur doit être distincte.
- La probabilité qu'une des deux soit la métastase de l'autre doit être exclue.

Ce qui élimine toutes les lésions dites "in situ" ; toutes les lésions pré-cancéreuses : polyposes, xéroderma pigmentosum et les carcino-sarcomes.

Cependant, il apparaît que dans un grand nombre de cas, les cancers multiples sont développés aux dépens d'un même type d'épithélium. Cette constatation a permis à MOERTEL (79) d'utiliser le terme "cancers multicentriques" et d'établir sa propre classification des cancers multiples.

Pour lui, les cancers multiples sont divisés en trois catégories:

- Les cancers multicentriques :
  - touchant le même tissu et le même organe.
  - touchant un tissu commun ou contigu appartenant à deux organes différents.
  - touchant des organes pairs.

- Les cancers multiples touchant des tissus ou des organes différents.

- Les cancers multicentriques plus une ou plusieurs lésions de tissus ou organes différents.

Jusqu'à présent, la grande majorité des auteurs se réfère aux critères de WARREN et GATES, plus raisonnables et utilisables que ceux de BILLROTH, associés à la classification de MOERTEL.

Pour notre part, sans toutefois nier ces deux théories, nous pensons dans l'état actuel des connaissances carcinologiques, devoir utiliser des critères de définitions plus stricts.

Si tous les auteurs prétendent avoir appliqué les critères de WARREN et GATES, il semble bien qu'ils les utilisent en les ayant quelque peu "élargis" ou transformés suivant leur propre type de recrutement.

La définition de WARREN élimine tous les cancers dits "in situ" et les lésions développées à partir de lésions précancéreuses : or, beaucoup d'auteurs les ont incluses dans leurs chiffres.

Etant donné les rapports discutés entre les carcinomes et les leucémies ou lymphogranulomatoses, nous estimons devoir exclure de telles associations. Ce qui n'est pas l'avis de tous.

Comme nous l'avons vu précédemment, certains auteurs n'ont pas de preuve histologique de la malignité des tumeurs dont ils parlent. Ce fait est heureusement assez rare.

Nous remarquons aussi que nombre d'études incluent les cancers multicentriques de la classification de MOERTEL (79), dans les cancers multiples. Cela semble tout à fait illogique du moins pour certains types de cancers multicentriques.

En effet, au niveau des organes pairs, il nous paraît impossible de considérer comme différentes des tumeurs, de même type histologique, qu'elles soient successives ou à plus forte raison simultanées. Ceci est valable surtout pour les tumeurs malignes du sein, des ovaires et des poumons.

Nous pensons que les cancers étagés du colon ou de l'oesophage doivent être éliminés. Car il est impossible de savoir s'il s'agit d'une "résurgen ou d'une tumeur totalement indépendante.

De même, les cancers doubles de même histologie au niveau d'un même organe.

ABBES (1), dans cette optique, a éliminé les cancers simultanés, de même histologie au niveau des ovaires, de l'ovaire et du col utérin et du vagin. Ainsi que les cancers cutanés simultanés.

Pour notre part, nous pensons qu'il eut mieux valu éliminer aussi les cancers successifs de ce type.

Il est intéressant de noter, à cette occasion, que WATSON (116), sur le nombre de cancers primitifs multiples qu'il publie (1171), parle de 633 cancers d'un même organe ou d'organes pairs et seulement 422 "vrais cancers multiples" : il admet donc lui-même que ses critères

de sélection auraient pu être plus rigoureux !..

## LE RECRUTEMENT ET LE MATERIEL D'ETUDE

Dans la littérature, le recrutement est fait dans la majorité des cas, à partir de centres anticancéreux :

- WATSON (116) à la Saskatchewan Cancer Commission,
- DESAIVE (30) au Centre Anticancéreux de LIEGE
- FAUVET (35) à l'Institut Gustave Roussy à VILLEJUIF.
- FEREMANS (36) à l'Institut Bordet
- CHEVALLIER (23) et FOURNIER (37) au Centre des Tumeurs de l'Hôpital Tenon à PARIS
- ABBES (1) au Centre de Lutte contre le Cancer de NICE.
- THOMA (107) au Texas, dans un Centre de Recherche contre le Cancer.

Pour d'autres, le recrutement se fait à partir de Centres de Soins polyvalents, telle l'importante étude de MOERTEL (78) à la Mayo-Clinic, ou celle non moins sérieuse, quoique une peu différente, de BERGE (13). Et, plus récemment, celles de BAUER (7), MIYAJI (74) et KUEHL (59).

Notre étude fait partie de ce second groupe.

Par rapport aux Centres Anticancéreux notre matériel tumoral est beaucoup moins riche. Nous observons très peu de cancers cutanés, mammaires et de la sphère génitale qui sont le plus souvent dirigés vers les Centres Anticancéreux pour irradiations et donc suivis ultérieurement par eux.

Par contre, il semble que les Centres polyvalents reçoivent plus de tumeurs malignes dites "profondes", c'est à dire souvent digestives ou endocriniennes.

En ce qui concerne le sexe, nous notons des variations importantes dans la répartition ; elles sont aussi dues au type de recrutement. Les Centres Anticancéreux dénombrent plus de femmes que d'hommes. Ce fait doit certainement être attribué aux cancers génitaux et, en particulier, du sein.

Par exemple :

| | HOMMES | FEMMES |
|---|---|---|
| DESAIVE | 121 | 187 |
| FAUVET | 195 | 282 |

Dans les Centres polyvalents, la répartition est toute autre :

| | HOMMES | FEMMES |
|---|---|---|
| MOERTEL | 1172 | 737 |
| BERGE | 375 | 197 |

Notons que, dans notre étude, nous retrouvons une proportion similaire. Quant à l'âge des sujets atteints de cancers primitifs multiples, il est plus élevé dans les Centres polyvalents.

| AUTEURS | LIEU | NOMBRE D'AUTOPSIES | NOMBRE DE SUJETS PRESENTANT AU MOINS UNE TUMEUR | NOMBRE DE TUMEURS MULTIPLES |
|---|---|---|---|---|
| THOMA | U.S.A. (TEXAS) Centre Anticancéreux | 2 346 | 2 346 | 99 |
| BERGE | SUEDE | 11 098 | 4 895 | 572 |
| BAUER | U.S.A. (BOSTON) | 10 977 | 3 008 | 249 |
| MIYAJI | JAPON (OSAKA) | 136 475<br>71 131 | 61 689<br>- | 967<br>867 |
| KUEHL | ALLEMAGNE ( BONN) | 16 367 | 2 949 | 85 |

TABLEAU 6 - LES PRINCIPALES STATISTIQUES AUTOPSIQUES

| | Nombre de cancers multiples | Doubles | Triples | Quadruples | Quintuplés |
|---|---|---|---|---|---|
| DESAIVE | 308 | 287 | 19 | 1 | 1 |
| FRIED | 24 | 20 | 4 | - | - |
| FAUVET | 477 | 439 | 32 | 4 | 2 |
| FEREMANS | 1 004 | 977 | 25 | 2 | - |
| ABBES | 100 | 90 | 10 | - | - |
| FOURNIER | 81 | 76 | 4 | 1 | - |
| BERGE | 572 | 521 | 46 | 5 | - |
| BAUER | 249 | 235 | 14 | - | - |
| KUEHL | 85 | 83 | 2 | - | - |

TABLEAU 5 -

## LES MODES D'EXPLORATION

Dans les Centres Anticancéreux, le diagnostic a été porté en fonction de la clinique et de l'histologie ; la vérification anatomique complète semble avoir été très rare : "très faible pourcentage" dit FAUVET (35) - CHEVALLIER (23) et FOURNIER (37) n'en parlent pas.

Une seule exception : l'étude de THOMA (107) qui, dans un centre de recherche contre le cancer, a pour chaque cas pratiqué une vérification anatomique.

Pour MOERTEL (78), dans 87 % des cas les lésions multiples ont été découvertes à l'intervention, 5 % à l'autopsie seule, et 8 % à l'intervention et à l'autopsie.

VAN LERBERGHE (112), dans sa thèse de 1970, étudie 379 cas de cancers primitifs multiples à partir "d'examens cliniques et paracliniques Il ne parle d'aucune vérification anatomique et semble avoir fait pratiquer des examens histologiques de façon inconstante... Il est vrai que, même FEREMANS (36) avoue ne pas avoir eu, dans tous les cas, une preuve histologique !

Avec l'étude de BERGE (13) puis les statistiques plus récentes de BAUER (7), MIYAJI (74) et KUEHL (59), nous voyons apparaître des travaux faits à partir de vérifications anatomiques systématiques.

Comme voudrait essayer de le prouver notre étude, nous pensons que l'absence de vérification anatomique,complète pour chaque cas, fausse totalement les résultats. Car on risque de méconnaître certaines lésions, en particulier au niveau de la prostate et de la thyroïde, où elles sont souvent latentes.

De même, nous trouvons quelque peu fantaisiste d'affirmer un cancer primitif sur la seule macroscopie.

En conclusion :

Il semble que bien peu d'auteurs aient utilisé des critères de sélection suffisamment stricts. Quant aux vérifications anatomiques, elles sont rares .

Malgré toutes ces différences, il est curieux de noter que notre fréquence, après étude minutieuse et critique d'un matériel d'autopsies, est sensiblement identique (4, 2 % pour 20 cancers doubles) à celle calculée par FAUVET (35), qui a additionné le "tout-venant" de la littérature, quels que soient les critères, souvent légers,de diagnostic, (3, 8 % pour 4 289 cancers multiples).

## LES CANCERS LATENTS ET OCCULTES

Le problème des cancers latents et des cancers occultes a été soulevé à propos des autopsies systématiques.

Devons-nous inclure ces cancers dans nos résultats ?

Il importe, tout d'abord, de distinguer :

- Les cancers latents cliniquement, de découverte autopsique, mais affirmés macroscopiquement et confirmés par l'histologie.

et

- Les cancers occultes, dé découverte purement histologique.

L'incidence de ces deux formes de tumeurs latentes, sur la fréquence des cancers primitifs multiples, est importante dans les études avec autopsies systématiques.

## 1 - LES CANCERS CLINIQUEMENT LATENTS

Un travail assez récent de BERG (12) évoque "le problème des cancers latents chez le cancéreux".

Pour lui, les organes les plus souvent concernés sont : la prostate et la thyroïde, puis le colon et le rein.

Le cancer de la prostate est retrouvé dans 74 % des cas chez l'homme de plus de 80 ans. Le cancer cliniquement latent du colon est retrouvé aussi souvent chez l'homme que chez la femme. Alors que le cancer du colon, de découverte clinique, est plus fréquent dans le sexe féminin.

Les cancers latents semblent,pour BERG, également répartis dans les deux sexes jusqu'à 60 ans environ. Ensuite, on voit apparaître une prédominance masculine, sans doute due aux cancers de la prostate.

## 2 - LES CANCERS OCCULTES

THOMA (107), dans son étude, a surtout recensé les tumeurs occultes. Sur 2346 sujets ayant au moins une tumeur maligne, il trouve 42 % de tumeurs malignes occultes. Et, sur 99 cancers primitifs multiples, il a découvert 19 cancers prostatiques et 7 cancers thyroïdiens occultes.

## 3 - NOTRE ETUDE

Notre propre étude a retrouvé quatre adéno-carcinomes à cellules claires de la prostate, cliniquement latents ; et un cancer occulte de la thyroïde. Il est évident que, sans un prélèvement systématique de cette thyroïde macroscopiquement normale, ainsi que des coupes sériées, nous aurions totalement méconnu ce microcancer.

Au total :

Compter parmi nos cancers primitifs multiples, les cancers cliniquement latents, nous semble indispensable. En effet, quelle que soit la raison de cette absence de diagnostic clinique, il s'agit d'un cancer en évolution ; et le but de toute autopsie complète est de rechercher et de trouver ce genre de lésion passée inaperçue jusqu'alors.

Mais devons-nous aussi compter les cancers occultes ? Nombreux sont les auteurs qui refusent de le faire, car ils estiment, à juste titre, que ces lésions auraient eu une chance de ne pas évoluer pendant de nombreuses années.

Mais, il semble assez gênant de constater que les différents auteurs n'expliquent pas leurs critères histologiques de sélection, ni les limites de définition de ces tumeurs qu'ils nomment "latentes ou occultes".

En effet, il est très difficile de savoir quels cancers occultes peuvent être retenus dans le cadre des tumeurs multiples. On sait que certains cancers occultes du corps thyroïde et des ovaires peuvent donner des métastases ; ces tumeurs se comportent donc comme des cancers "actifs".

Nous savons aussi que des microcancers de la prostate ne métastasent jamais. Nous avons donc tendance à ne pas retenir ces dernières tumeurs dans le cadre des tumeurs multiples.

## ASSOCIATIONS LES PLUS FREQUENTES

Dans les Centres Anticancéreux, on rapporte un nombre considérable de cancers cutanés et de cancers d'organes pairs.

WATSON (116), sur 1 171 cancers multiples, relève 534 cancers cutanés et 702 cancers cutanés ou d'organes pairs. Les associations les plus fréquentes seraient pour lui peau-lèvre ; peau-sein - col utérin.

DESAIVE (30) sur 308 cas de cancers multiples, trouve 35 % de cancers cutanés, 12 % de cancers mammaires, 18 % de cancers digestifs, 9 % de cancers utérins.

FAUVET et Coll. (35) ont exclu les cancers cutanés multiples, sans autre localisation.

Ils ont classé les associations les plus fréquentes en 3 groupes :

1 - Les cancers féminins :
- Sein-utérus,
- Seins bilatéraux
- Ovaire-sein

2 - Les cancers cutanéo-muqueux :
- Cutanés multiples
- Lèvre-peau

3 - Les cancers des voies aéro-digestives supérieures :
- Larynx-oesophage et bronches
- Pharynx-oesophage.

De même, dans l'étude de CHEVALLIER (23) et celle de FOURNIER (37), les associations électives sont : sein -utérus et seins bilatéraux.
On ne relève que peu de cancers cutanés dans ces deux statistiques de l'Hôpital Tenon.

FEREMANS (36), bien qu'il ait exclu les cancers multicentriques, trouve 256 localisations de cancers cutanés sur 1 004 cancers multiples.

Pour MOERTEL (78), les associations les plus fréquentes sont : colon-peau (43), vessie-prostate (40), sein-peau (30) sein-utérus (44). Il compte dans son étude :

- 455 cancers multiples, multicentriques, dont 239 au niveau du colon.
- 118 cancers bilatéraux du sein.

Dans l'étude de BERGE ( 13), portant sur 572 tumeurs primitives multiples, on note les associations tumorales suivantes :

| | |
|---|---|
| - prostate-poumon | 37 |
| - prostate-colon | 33 |
| - prostate-estomac | 30 |
| - prostate-reins | 29 |

L'association prostate-vessie se retrouve 11 fois. Ce qui est un résultat assez voisin de celui de MOERTEL pour la même association.

Par rapport aux centres anticancéreux, on note des résultats différents en ce qui concerne les tumeurs du sein, de l'utérus et de l'ovaire.

| | |
|---|---|
| - sein -utérus | 12 |
| - sein-colon | 13 |
| - sein-estomac | 13 |
| - seins bilatéraux | 2 |
| - sein-ovaire | 12 |

Au total, les associations les plus fréquentes se répartissent en deux groupes :

- celles des Centres Anticancéreux : avec nette prédominance des associations de cancers génitaux féminins entre eux, ou à des cancers cutanéo-muqueux.

- celles des Centres polyvalents : où l'on voit apparaître l'association prostate-tube digestif ou bronches.

Cela est en partie dû au recrutement comme nous l'avons vu et au mode d'exploration. L'autopsie permettant de découvrir certains cancers prostatiques et digestifs qui, autrement, auraient pu passer inaperçus.

Une exception, l'étude de MOERTEL dont les résultats globaux, comme les associations les plus fréquentes, se situent entre ceux des centres anticancéreux et ceux des centres polyvalents. Nous pensons que, étant donné le recrutement particulier de la MAYO-CLINIC, ce recrutement est "mixte" et permet d'expliquer cette variété.

# PATHOGENIE

## QUELQUES DONNEES EXPERIMENTALES

De très nombreuses expérimentations ont été tentées chez l'animal avec toutes sortes de substances chimiques. Nous ne citerons que les plus fréquemment employées.

TANAKA (106 bis) a employé des carcinogènes aromatiques et alphatiques : le diméthylbenzanthracène et le nitrosométhyluréthane en injection intraveineuse, chez la jeune rate en gestation. Selon les doses, il a obtenu des résultats différents : pour de très fortes doses (respectivement 40 - 80 mg/kg et 15 - 20 mg/kg) injectées entre le 11 ème et le 16 ème jour de gestation, on trouve d'importantes malformations foetales, alors que, pour des doses faibles, elles n'existent pas. Mais, apparaissent dans toutes les portées entre le 5 ème et le 24 ème mois de la vie,des tumeurs malignes variées. Le pourcentage de cancers multiples est de 27. Les tumeurs multiples les plus fréquentes sont : neurinome, tumeur cérébrale et néphroblastome. Cette étude tente de démontrer l'incidence des troubles de l'organogénèse sur le développement des cancers multiples.

MONTESANO (81) a étudié sur les rats les effets du diméthylnitrosamine (D.M.N.) et de l'ethylméthanesulfonate (E.M.S.). Il a constaté qu'une seule dose de l'un de ces deux produits déterminait une petit pourcentage de tumeurs du rein. Mais, l'association d'une dose de D.M.N. (30 mg/kg) par voie intraveineuse et 8 heures après, d'une injection de E.M.S., à la dose de 100 à 300 mg/kg provoquait une fréquence des cancers de rein de l'ordre de 70 %. Les atteintes bilatérales des reins semblant plus fréquentes dans ces cas. Il observa dans quelques cas des tumeurs cardiaques et pulmonaires.

Autres expérimentations, avec des agents chimiques synthétiques, celle de MARTIN et Coll. (72) qui utilisent le diméthylhydrazine pour induire des cancers étagés du colon chez le rat.

Pour ce faire, on administre aux rats de façon hebdomadaire, et pendant 7 mois, une dose de 15 mg/kg de poids de diméthylhydrazine. Tous les sujets (20) ont développé des tumeurs coliques ; 13 sur 20 développèrent en plus des tumeurs de l'intestin grêle. Dans 19 cas, les lésions étaient des adénocarcinomes, un seul présentait 3 leiomyosarcomes du colon associés à 4 adénocarcinomes. De plus, 5 rats développèrent des tumeurs du conduit auditif dont une seule était maligne.

Une expérimentation semblable permet de déterminer des cancers étagés de l'estomac.
En effet, KAWACHI (56 bis) avec le méthylnitrosoguanidine a obtenu chez les rats, les hamsters et même les chiens, des cancers étagés de l'estomac. Pour cela, la drogue est administrée à raison de 50-80 $\mu$ g par ml de l'eau de boisson. Les tumeurs se sont développées chez 46 % des rats, 13 % des hamsters et 78 % des chiens.

De nombreuses substances chimiques naturelles ont été utilisées comme carcinogènes.
Plusieurs auteurs ont expérimenté les effets des dérivés de la noix de cycade : la cycasine.

LAQUEUR (61), dès 1965, rapportait ses résultats sur l'activité carcinogénétique de la cycasine chez le rat. Récemment, lors d'une communication (62), il rapporte ses résultats à propos de 781 rats nourris à base de cycasine. Sur 781 rats, 439 présentèrent un ou plusieurs cancers primitifs. Une seule tumeur dans 227 cas, deux dans 168 cas, trois chez 40 rats et quatre chez 4 rats.

LAQUEUR note des localisations différentes suivant l'âge et le temps d'exposition. Sur 215 rats, exposés dès le sevrage, pendant au moins deux semaines, on note les associations tumorales suivantes :

| | |
|---|---|
| Foie - rein | = 68 |
| Rein-colon | = 55 |
| Foie-colon | = 14 |
| Cerveau - rein | = 1 |

Au contraire, 86 rats, exposés en période périnatale, ont présenté les associations suivantes :

| | |
|---|---|
| Foie - rein | = 7 |
| Rein-colon | = 3 |
| Foie-colon | = 1 |

Mais aussi,

| | |
|---|---|
| Poumon - autre tumeur | = 12 |

Cette dernière association n'existait pas dans le groupe précédent.
De même, on note dans le premier groupe une très forte proportion de cancers : foie - rein - colon.
L'auteur indique aussi une prépondérance importante du sexe masculin chez les animaux présentant des tumeurs multiples.

FUKUNISHI (40) a expérimenté la cycasine sur de jeunes rats adultes, mâles et femelles.
Il a observé :

- pour une faible dose de 4 mg/kg/jour : le développement de tumeurs mammaires chez la femelle et de tumeurs du testicule chez le mâle.
- une dose plus importante, 10 mg/kg/jour, détermine des tumeurs hépatiques : hépatome et sarcome, dans 80 à 90 % des cas.
- des doses importantes et fréquentes (50 mg/kg/12 fois par semaine) ou une seule dose massive (250 mg/kg) furent aussi administrées et déterminèrent, chez de nombreux sujets, des tumeurs coliques et rénales.

## DIFFERENTES THEORIES PATHOGENIQUES

Comment expliquer le développement chez un même sujet d'une deuxième, voire d'une troisième tumeur maligne primitive ?
Et ce sujet a-t-il plus de chance de développer un deuxième cancer primitif qu'un sujet sain de devenir cancéreux ?

Les théories tentant d'éclaircir ces problèmes sont nombreuses ; aucune jusqu'à présent n'est pleinement satisfaisante.

S'agit-il d'une coïncidence ? Peut-on mettre en évidence un facteur déclenchant ?

## HEREDITE

L'hérédité joue-t-elle un rôle dans l'apparition d'un deuxième cancer primitif chez un même sujet ?

MOERTEL (79), à l'occasion de son importante étude sur les cancers multiples, a étudié les familles d'un certain nombre de ses sujets. Il a constaté une augmentation de l'ordre de 26 %, du nombre de cancers dans les familles des sujets présentant des cancers multiples. Ceci, par rapport à des groupes témoins.

L'étude de LYNCH (66), sur les "cancers familiaux" met en évidence, entre autre, une augmentation de la fréquence des cancers multiples. Cette fréquence par rapport aux tumeurs malignes simples serait de 14 %. Pour LYNCH, la transmission héréditaire serait autosomiale dominante, mais ne permet pas d'éliminer l'action conjuguée d'un agent carcinogène quelconque, renforçant le génotype "cancer susceptible".

Plus récemment, comme nous le reverrons, l'étiologie virale du cancer a été discutée, et certains tel EPSTEIN (33) évoquent la possibilité d'une susceptibilité héréditaire à un virus.

KOLLER (58) a étudié l'incidence du cancer chez les jumeaux. Il a mis en évidence une incidence beaucoup plus élevée chez les homozygotes. En outre, il a constaté que chez ces mêmes sujets le développement des tumeurs identiques était le plus souvent contemporain. Ce qui a permis de suspecter l'intervention des facteurs génétiques, déterminant une prédisposition à certaines tumeurs.

Une observation récente de HAMOUDI (50) a montré l'apparition de tumeurs multiples chez un frère et une soeur porteurs d'un déficit familial en Ig A.

De très nombreuses études sont faites actuellement sur le rôle des facteurs génétiques dans la carcinogénèse, de nombreuses hypothèses sont formulées. Il semble qu'un certain contexte d'hérédité familiale soit lié à la fréquence des cancers primitifs multiples, mais nous manquons encore de preuve à ce sujet.

## GROUPES SANGUINS

Les rapports entre les tumeurs malignes et les groupes sanguins ont été très fréquemment recherchés. Depuis un certain nombre d'années, on a tendance à admettre une relation valable entre les sujets du groupe A et certains cancers de la sphère digestive, estomac en particulier. En ce qui concerne les cancers primitifs multiples, nous notons l'étude de FAHLI (34), en 1963, qui trouve sur 123 sujets présentant ce type de cancers : 56,9 % pour le groupe A, contre 33 % pour le groupe O et 9,8 % pour les groupes B et AB. Le groupe A domine et ce, de façon significative, d'après les auteurs.

En 1964, TSUKADA (111) publie ses résultats. Il a étudié les groupes sanguins dans trois types de population : une série de 310 sujets présentant des cancers multiples, une série de sujets ayant un cancer unique et une troisème série-témoin de sujets apparemment indemnes de toute tumeur maligne. Il a obtenu les résultats suivants :

| | Sujet présentant des cancers multiples % | Sujet présentant des tumeurs uniques % | Sujet non cancéreux % |
|---|---|---|---|
| A | 45,8 | 41,5 | 39,4 |
| B | 12,3 | 10,6 | 14,4 |
| O | 37,1 | 44,0 | 41,0 |
| AB | 4,8 | 3,9 | 5,2 |

Les auteurs concluent eux-mêmes qu'il n'y a pas de différence significative entre les sujets présentant des tumeurs uniques et ceux présentant des tumeurs multiples; mais qu'il existe une différence "suggestive mais non statistiquement significative" entre les groupes sanguins d'une population dite normale et ceux de sujets atteints de tumeurs multiples. Toutefois, ces mêmes auteurs expriment une restriction car leur groupe-témoin était constitué par des sujets de couleur différente, ce qui aurait encore faussé le problème.

## FACTEURS EXOGENES

Les facteurs exogènes extrêmement nombreux sont pour la plupart l'objet d'importantes expérimentations.

### ✱ Les radiations

Depuis fort longtemps, on connaît le pouvoir carcinogène des radiations ionisantes. Dès 1910, on avait déterminé des cancers cutanés

multifocaux chez l'animal à l'aide des radiations. Puis, on observa les cancers cutanés des premiers radiologues ; quelques années plus tard, on détermina des leucémies chez la souris par irradiation totale ainsi que des cancers endocriniens et pulmonaires.

Chez l'homme, on est actuellement certain du rôle des radiations ionisantes dans l'apparition de leucémies aigues et chroniques. De nombreux auteurs rapportent des cas de sarcomes apparus quelques années après irradiation d'une première tumeur. En ce qui concerne les carcinomes multiples, nous avons moins de documents. THOMA (107) sur 7 carcinomes occultes de la thyroïde en a découvert 2 chez des femmes ayant subi une irradiation sus-claviculaire pour cancer du sein, 8 et 11 ans auparavant.

Mc CREDIE (73) a étudié les effets de la radiothérapie chez des sujets porteurs de cancers du sein. L'apparition d'un nouveau cancer primitif a été recherchée dans deux séries. La première était constituée de femmes ayant eu une mammectomie avec irradiation systématique post-opératoire, la seconde comprenait des femmes ayant eu une mammectomie sans aucune irradiation. Or, 7 ans et demi après, les auteurs constatent un nombre identique de nouvelles tumeurs primitives dans les deux séries. Ils ne pensent pas que l'irradiation post-opératoire puisse avoir la moindre incidence sur le développement d'un deuxième cancer primitif.

Dans une publication récente, STEER (105) s'est attaché à analyser la fréquence des cancers multiples chez les sujets survivants d'Hiroshima et Nagasaki, ayant été irradiés lors de l'explosion de la bombe atomique. Il ressort de cette étude que les sujets avaient plus de chance que les autres de développer une leucémie, un cancer des bronches, du sein ou de la thyroïde, mais qu'ils n'avaient pas plus de risque que des sujets normaux de développer des cancers multiples.

✱ Les agents chimiques

En clinique, de très nombreux agents chimiques carcinogènes ont été reconnus et la prévention du cancer tente de se faire par l'élimination de ces agents.

- Le tabac : On connaît le rôle important du tabac dans les cancers des voies aéro-digestives, des bronches et de la vessie.
WYNDER (122) a étudié l'incidence du tabac et de la boisson sur le développement d'une deuxième tumeur primitive des voies aéro-digestives supérieures. Il conclut que, d'une façon générale, l'incidence du tabac est nette, par contre celle de la boisson ne semble pas l'être.

- L'alcool : Si le rôle de l'alcool ne semble pas évident dans le développement des tumeurs des voies aéro-digestives supérieures, il l'est surement dans celui des hépatomes.
En France, tout au moins, la plupart des hépatomes se développent sur une cirrhose d'origine éthylique. Le risque du cirrhotique de développer un hépatome n'est pas minime, ce qui théoriquement augmente le risque de tumeurs multiples.

- Certains autres composés naturels : sont réputés carcinogènes, tels les extraits de l'Aspergillus flavus ou de la noix de cycade.
Comme nous l'avons relaté ci-dessus, la cycasine a permis, chez le rat, de déterminer des cancers multiples. Pour LAQUEUR -(62) la nature des tumeurs multiples et leur mode d'association est fonction de l'âge du sujet et de la durée d'exposition au toxique.

Pour FUKUNISHI (40), la cycasine accélère chez le jeune rat adulte le développement de tumeurs spontanées.

- Les produits synthétiques : Parmi eux, nous retrouvons les carcinogènes aromatiques et aliphatiques.

TANAKA (106 bis) à l'aide du diméthylbenzanthracène et du nitrosométhyluréthane a essayé de démontrer, chez la rate en gestation, l'influence des troubles de l'organogénèse sur le développement des tumeurs multiples. Dans tous les cas, des tumeurs malignes sont apparues dans les premiers mois de la vie du jeune rat et dans 27 % des cas, il s'agissait de tumeurs multiples.

MARTIN (72) a déterminé des cancers étagés du colon chez le rat par administration de diméthylhydrazine .

✱ Les virus

On connaît depuis quelques années de nombreux virus carcinogènes. En ce qui concerne leur incidence dans le développement des cancers multiples, on note un travail de RABOTTI (88) sur les tumeurs multiples intra-craniennes induites par le Rous Sarcome Virus (RSV). Pour lui, le développement des tumeurs multiples est fonction de la dose, de l'exposition au virus onogène ainsi que de l'âge et du matériel génétique du sujet.

Jusqu'à présent, le rôle carcinogène de certains virus a été démontré chez l'animal, mais la preuve d'une carcinogénèse virale chez l'homme n'a pas été mise en évidence.

En plus de l'action de certains agents, ou de facteurs héréditaires particuliers, certains auteurs ont proposé différents mécanismes pour expliquer le développement des cancers multiples :

## THEORIE DE L'INDUCTION

Cette hypothèse repose sur le fait que le premier cancer primitif pourrait induire, directement ou indirectement, la cancérisation d'un autre tissu. Cette hypothèse n'a encore pu être démontrée de façon concluante.

## THEORIE DE LA PROTECTION

Une tumeur suffisamment évoluée favoriserait le développement d'une autre tumeur en la "protégeant". C'est le problème des greffes cancéreuses qui a été illustré, dès 1954, par les expérimentations de TOOLAN (109). TOOLAN greffe une première tumeur humaine à croissance rapide, chez des rats albinos ou des hamsters, sous traitement cortisonique, et ayant subi, les trois jours précédant l'implantation, une irradiation totale de 150 r . Après arrêt de la cortisone, TOOLAN montre qu'il est possible de greffer une deuxième tumeur humaine dont le développement sera "protégé" par la précédente.

Notons qu'aucune greffe n'a pu prendre sans cortisone, ni irradiation. Si l'on greffe la deuxième tumeur juste après l'ablation de la première, elle ne se développe pas.

SOUTHAM (103) a confirmé ces résultats à partir d'une expérimentation un peu particulière, puisqu'il s'agissait d'un matériel humain. Il a inoculé, par voie souscutanée, à des malades cancéreux, des cellules néoplasiques de type épidermoïde. Ces malades n'ayant reçu aucun traitement cortisonique, hormonal ou immuno-dépresseur dans les 3 mois précédents. Dans tous les cas, les cellules cancéreuses se développèrent. Le nodule formé etait excisé au bout de deux semaines

pour étude histologique. Ceux qui ne furent pas excisés regressèrent spontanément en 4 à 6 semaines.

TOOLAN et SOUTHAM, par ces deux expérimentations, ont voulu prouver que la croissance de la première tumeur avait bloqué les défenses du sujet hôte et permis le développement de la seconde tumeur.

Des études plus récentes, et peut-être plus approfondies, ont tenté de mesurer la résistance immunologique par rapport à la croissance tumorale.

CHANDRASA (21) a fait une étude de ce genre à partir de deux sarcomes murins induits par le méthylcholanthrène et dont l'immunogénicité était très différente.
Au début, les réponses immunitaires aux antigènes de transplantation spécifique, atteignent un pic de résistance antitumorale, 10 à 14 jours après l'implantation.
Dans la deuxième phase de croissance tumorale, on note un déclin rapide de la résistance d'environ 50 %, la première semaine.

L'auteur établit une corrélation sommaire entre les modifications et le déclin de la résistance antitumorale et les progrès de la réaction immunoblastique des zones paracorticales des ganglions lymphatiques régionaux. Il pense que la croissance progressive des tumeurs est facilitée par la suppression spécifique de l'immunité à médiation cellulaire, par des mécanismes "efférents" et "afférents" et qu'elle est provoquée par un ou des facteurs (anticorps ou complexe antigène-anticorps) présents dans le sérum des souris cancéreuses.

## THEORIE DE L'IMMUNODEPRESSION

Le rôle de l'immunodépression, dans le développement des tumeurs primitives multiples, a tenté d'être éclairci par certains auteurs.

SERROU et Coll. (98), dans un travail récent, ont étudié 260 cas de cancers multiples. Pour eux, 2,3 % des cancéreux peuvent développer une ou plusieurs autres tumeurs primitives.

Le pourcentage de cancéreux d'une population normale étant de 0,058, les auteurs expliquent ce phénomène par l'état d'immunodépression dans lequel se trouvent les cancéreux : ces malades ont un test de transformation lymphoblastique à la phytohémagglutinine, abaissé par rapport à une population normale. Ils ont aussi constaté des perturbations thymiques nettes chez certains animaux porteurs de tumeurs spontanées. Toujours, d'après les chiffres de SERROU ; dans 75,6 % des cancers multiples, le développement de la deuxième tumeur semble avoir été favorisé par le traitement de la première.

On sait, en outre, le rôle important que joue l'âge dans l'apparition de l'immunodépression. Le fait que la moyenne d'âge des sujets porteurs de cancers multiples soit plus élevée que celle d'une population habituelle de cancéreux, confirme de phénomène.

Au total, nous constatons que toutes les hypothèses pathogéniques sur les cancers primitifs multiples ne sont pas concluantes, mais peuvent se justifier partiellement.

Le risque de développement de cancers multiples, bien que non négligeable, ne semble pas très élevé. Seule peut-être, l'immunodépression créée par l'association de différents facteurs : hérédité, âge, et les divers agents carcinogènes ; permet d'espérer que nous connaîtrons, un jour, les mécanismes exacts de développement.

# CONCLUSION

L'idée de ce travail nous a été suggérée par les imprécisions et les contradictions des diverses publications en ce qui concerne la définition et le cadre des cancers primitifs multiples.

Pouvons-nous, en effet, nous accorder avec les auteurs qui classent comme "cancers multiples" des localisations, sur un même organe, de tumeurs de même type histologique, à la condition que celles-ci soient séparées par un espace libre de 1,5 cm ?

Pouvons -nous considérer comme multiples des cancers de même type histologique mais localisés dans des organes différents ?

Devons-nous faire entrer dans ce cadre, des tumeurs dont le diagnostic n'a été fait, comme cela fut rapporté, que par biopsie ou par étude cytologique ?

Dans la présente étude, nous nous sommes attachés à préciser les critères stricts que l'on doit exiger pour parler de tumeurs multiples :

- le diagnostic ne doit être porté, de façon rigoureuse, qu'à partir de confirmations nécropsiques.
- il ne faut parler de cancers multiples d'un même organe, d'organes pairs, ou d'organes différents que lorsque la structure microscopique est totalement opposée. Une exception est faite, cependant, à l'égard de certains cancers épidermoïdes des voies aérodigestives supérieures.
- nous pensons qu'il ne faut inclure dans les cancers multiples que certaines tumeurs occultes : les microcancers thyroïdiens, par exemple, et éliminer les microcancers prostatiques.

Ainsi définis, les cancers primitifs multiples ont été étudiés sur notre matériel d'autopsie.
Nous avons décelé 20 carcinomes doubles sur 473 carcinomes primitifs, à partir de 2 058 autopsies.
Notre fréquence est de 4, 2 % ; dans la littérature, les fréquences varient de 0, 6 % à 11, 8 % selon le matériel d'étude.
Nous notons une forte prédominance masculine : 16 hommes contre 4 femmes. La moyenne d'âge globale est de 69 ans et demi.
Les associations les plus fréquentes sont, pour nous, les tumeurs du tube digestif et du foie, associées entre elles ou aux tumeurs de la sphère génitale : prostate, utérus, ovaires.

Le diagnostic de cancers multiples peut être très difficile, même sur des documents d'autopsie. Il conviendra donc de ne retenir que les cas absolument irréfutables.

Sur le plan expérimental, on peut obtenir des cancers multiples en faisant varier le dosage des agents cancérigènes et l'âge des animaux.

Aucune théorie pathogénique ne semble actuellement pouvoir expliquer complètement l'apparition de ces cancers multiples. Nous constatons, malgré tout, l'influence certaine de l'immunodépression, qu'elle soit due à l'âge, au siège du premier cancer ou aux traitements.

# BIBLIOGRAPHIE


1. ABBES M., NAMER M.,
Les cancers multiples - A propos de 100 cas.
Sem. Hôp., 44 : 3387 - 3392, 1968.

2 ARNESSON A.N., SCHELLHAS H.F.
Multiple primary cancers in patients treated for carcinoma of the cervix
Amer. J. Obstet. Gynec., 106 : 1155-1170, 1970.

3 AUERBACH O., STOUT A.P., HAMMOND E.C.
Multiple primary bronchial carcinomas.
Cancer, 20 : 699-705, 1967

4 AUERBACH O., HAMMOND E.C., KIRMAN D., GARFINKEL L.
Effects of cigarette smoking in dogs II. Pulmonaries neoplasms.
Arch. Environ. Health, 21 : 745-768, 1970.

5 BARETY M., ABBES M.
Cancers cutanés et cancers multiples.
Bull. Soc. Fr. Dermat. Syph., 76 : 475-477, 1969.

6 BARRON S.L., RODDICK J.W.
Multiple primary cancers of the oro-respiratory tract and the cervix.
Cancer, 21 : 672-681, 1968.

7 BAUER F.W., ROBBINS S.L.
Prevalence of multiple primary malignancies at the Boston City Hospital, 1955-1965. An autopsy study.
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
July 1973. Abstracts of paper : p. 9.

8 BECK C. - BURGER H.G.
Evidence for the presence of immunoreactive growth hormone in cancers of the lung and stomach.
Cancer, 30, 1 : 75-79, 1972.

9 BERG J.W.,
The incidence of multiple primary cancer I. Development of further cancers in patients with lymphomas, leukemias and myelomas.
J. Nat.Cancer. Inst., 38 : 741-752, 1967

10 BERG J.W., HUTTER R.V.P.,
The unique association between salivary gland cancer and breast cancer.
J. Amer. Med. Ass., 204: 771-774, 1968

11 BERG. J.W., SCHOTTENFELD D., RITTER F.,
Incidence of multiple primary cancers.III cancers of the respiratory and upper digestive system as multiple primary cancers.
J. Nat. Cancer. Inst. 44 : 263-274, 1970

12 BERG J.W., HAJDU S.I.
The prevalence of latent cancers in cancer patients.
Arch. Path., 91 : 183-186, 1971.

13 BERGE T., CEDERQUIST L.
Multiple primary malignant tumours. An autopsy study of a circumscribed population.
Acta. Path. Microbiol. Scand., 76: 171-183, 1969

14 BERGER R.
Anomalies chromosomiques constitutionnelles et néoplasies.
Presse Médicale, 79 : 1107-1109, 1971.

15 BERNDT H., ROTH J.,
Multiple primare krebse.
Arch. Geschwultsforsch., 31 : 362-375, 1968

16 BHATNAGAR H.N., SCHWARZ H.J.
Granular cell myoblastoma of larynx with papillary adenocarcinoma of thyroïd.
Arch. Otolaryng., 90 : 156-158, 1969.

17 CACERES J. FELSON B.,
Double primary carcinomas of the lung.
Radiology, 102 : 45-50, 1972.

18 CACHIN
Cancers multiples des voies aérodigestives supérieures.
Sem. Hôp., 37 n° 5 : 318-321, 1961.

19 CAMERON E.A.
Primary carcinoma multiplex.
J. Clin. Path., 14 (6) : 574-577, 1961

20 CASELNOVA D.A., MAC GOWAN L.
Multiple primary cancer Report of a patient with four primary neoplasms.
Obstet. and Gynec., 32 : 826-833, 1968

21 CHANDRADASA K. D.
The development and specific suppression of concomitant immunicity in two sygeneic tumour-host systems.
Int. J. Cancer. 11 : 648-662, 1973

22 CHEIX-SERVONNAT F.
Génétique et cancer.
Cah. Méd. Lyon. 49, 24 : 2493-2508, 1973

23 CHEVALLIER D.
Les cancers multiples
Thèse méd. Paris, 1962

24 COOK G.B.
Comparaison of simple and multiple primary malignancies.
Cancer, 19 : 959, 1966

25 DANIEL-BEK K.V.
A propos de la multiplicité des tumeurs malignes des tissus mous.
Vop - Onkol, 16 (1) : 16-22, 1970.

26 DECKERS P.J., SUGARBAKER E.V.
Pelvic exenteration for late second cancers of the uterine cervix after earlier irradiation.
Ann. Surg. 175 : 48-54, 1972

27 DELARUE J., PAILLAS J., REYNES M., CAMILLERI J.P., CALLARD P.
Carcinomes bronchiques successifs. A propos d'une observation.
Arch. Anat. Path., 19 : 189-194, 1971.

28 DEMAILLE A., ADENIS L.
Les cancers primitifs multiples. A propos de 379 observations.
Lille Méd., 16 : 799-825, 1971.

29 DENOIX P.
La maladie cancéreuse.
J.B. Baillière - Editeurs, 1968.

30 DESAIVE P.
Considérations statistiques et anatomocliniques sur 308 cancers multiples.
Acta Gastro-ent. Belg. 19 : 7-64, 1956

31 DE WITT J.E., ROTH-MOYO L.A.
The significance of multiple adenocarcinomas of the colon and rectum.
Ann. Surg., 169 : 364-367, 1969.

32 EINHORN J., JAKOBSSON P.
Multiple primary malignant tumors.
Cancer, 17 : 1437-1444, 1964.

33 EPSTEIN L.I., BIXLER D., BENNETT J.E.
An incident of familial cancer including 3 cases of osteogenic sarcoma.
Cancer, 25 : 889-891, 1970

34 FADHLI H.A., DOMINGUEZ R.
A - B - O - Blood groups on multiple K neoplasms.
J.A.M.A. , 185 : 757-760, 1963

35 FAUVET J., CHAVY A. et PIET R.
Les cancers primitifs multiples.
Rev. Praticien, XIV n°17 : 2129-2174, 11 Juin 1964

36 FEREMANS
Les cancers multiples à l'Institut Bordet
Bul. Cancer, 53, 4 : 415-427, 1966.

37 FOURNIER M.P.M.
Contribution à l'étude des tumeurs malignes primitives multiples.
81 cas.
Thèse Méd. Paris, 1968.

38 FRAUMENI J.F.
Multiple primary neoplasms : relationship to familial cancer.
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
July 1973. Abstracts of paper p. 17

39 FRIED
Primary multiple cancer
Arch. of Surg., 77 n° 5 : 730-742, 1958

40 FUKUNISHI R.
Multiple primary tumors in cycasin carcinogenesis.
VIth Perugia Quadrennial International Conference.
Abstracts of paper : p. 95

41 FUTRELL J.W., KRUEGER G.R.
Multiple primary sweat gland carcinomas.
Cancer, 28 : 686-691, 1971.

42 GERNEZ A.
Néopostulats biologiques et pathogéniques
Essai, 1968

43 GLENNIE J.S., HARVEY J.W.
Multiple carcinoma of the bronchus.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 48 : 40-48, 1964

44 GOLBY M., CODLING B.W.
Coincidental carcinoma of oesophagus and stomach.
Brit. J. Surg., 56 : 601-603, 1969

45 GOLDSTEIN A., THALER S. & Coll.
Granular cell myoblastoma and carcinoma of the larynx.
Arch. Otolaryng. 94 : 366-368, 1971

46 GORI G.B.
Smoking on cancer : research in etiology and prevention at the national cancer institute.
Cancer 30 : 1340-1343, 1972

47 GORLIN R.J., SEDANO H.O.
Multiple mucosal neuromas, pheochromocytoma and medullary carcinoma of the thyroïd. A syndrome.
Cancer, 22 : 293-299, 1968.

48 GRABSTAUD H., WHITMORE W.F.
Renal pelvic tumors.
J. Amer. Med. Ass., 218 : 845-854, 1971

49 GROSDIDIER J., PREAUT J.
Cancer de l'angle colique gauche, fistulisé dans les bronches, six ans après la cure d'une double localisation néoplasique sigmoïdienne et caecale.
Sem. Hôp., 46 : 2625-2626, 1970

50 HAMOUDI A.B., NEWTON W.A., REINER C.B., CLATWORTHY H.W.
Multiple neoplasia associated with Ig A deficiency
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
July 1973. Abstracts of paper : p. 110

51 HERMANN J.B.
Breast cancer and associated extra mammary malignant neoplasms.
Amer. J. Surg. 124 : 620-624, 1972

52 HOROWITZ R., CHOMET B.
Oral carcinoma and multiplicity of carcinomas.
Oral Surg., 26 : 87-91, 1968.

53 HUANG C.H., MASUDA K.
Multiple primary carcinomas of the breast and stomach.
Amer. J, Surg., 115 : 564-566, 1968.

54 HUANG T.Y., HOLADAY W.J.
An ovarian hilus cell tumor associated with endometrial carcinoma. Report of a case.
Amer. J. Clin. Path., 54 : 147-150, 1970

55 HUGHES R.K., BLADES B.
Multiple primary bronchogenic carcinoma.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 41 : 421-429, 1961

56 INZA R., CEBOLLERO L.M.E.
Multiple primary genital and extragenital carcinomas
Int. J. Gynec. Obstet., 8 : 231, 1970

56 bis KAWACHI T., SUGIMURA T.
Multiple carcinogenesis in the stomach of rats, hamsters and dogs induced by N-methyl-N'-nitro-N-nitroguanidine (M.N.N.G.).
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
Juillet 1973. Abstracts of paper : p. 77

57 KOLESNIKOVA V.A.
A propos de tumeurs malignes primitives multiples de l'appareil génital féminin.
Vop. Onkol., 14 : 59-61, 1968.

58 KOLLER P.C.
The possible role of genetic factors in carcinogenesis.
Europ. J. Cancer. 3 : 279-287, 1967

59 KUEHL I., SCHLEIBAUM H.
Multiple primary malignant neoplasms with material of the Institute of Pathology in Bonn (Germany)
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
Juillet 1973. Abstracts of paper : p. 20

60 LANGERON P., SAOUT J.
Cancer double simultané : col utérin et pancréas.
J. Sci. Méd. Lille, 90 : 59-66, 1972

61 LAQUEUR G.L.
The induction of intestinal neoplasms in rats with the glycoside cycasin and its aglycone.
Virchow Arch. Path. Anat. 340 : 151-163, 1965

62 LAQUEUR G.L.
Multiple primary tumors in conventional and germ free rats induced with glucoside cycasin and its aglycone.
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
July 1973. Abstracts of paper : p. 94.

63 LEAFSTEDT S.W., SWEETMAN W.R.
Multiple primary neoplasms of the lung.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 55 : 626-633, 1968

64 LI F.P., FRAUMENI J.F.
Soft-tissue sarcomas, breast cancer and other neoplasms. A familial syndrome ?
Ann. Intern. Med., 71 : 747-752, 1969

65 LIMA J.B., SMITH P.D.
Sipple's syndrome (pheochromocytoma and thyroïd carcinoma) with bilateral breast carcinoma.
Amer. J. Surg., 121 : 732-735, 1971

66 LYNCH H.T.
Hereditary factors in carcinoma.
Berlin, Springer : 125-142, 1967

67 LYNCH H.T. , KRUSH A.J.
Carcinoma of the breast and ovary in three families.
Surg. Gynec. Obstet., 133 : 644-648, 1971

68 MAC MAHON B., AUSTIN J.H.
Association of carcinomas of the breast and corpus uteri.
Cancer, 23 : 275-280, 1969

69 MALMIO K.
Occurence of primary multiple cancer in patients with cancer of the lip.
Ann. Chir. Gynaec. Fenn. 56 : 332-337, 1967.

70 MANNES P.
Localized bronchites and double primary bronchial cancer.
Lille Médical 12 : 237-239, 1967

71 MARQUES P.
Les cancers primitifs de la sphère O.R.L. à localisations multiples et concomitantes.
J. Français ORL, XIV n° 8 : 871-878, 1965

72 MARTIN M.S., MARTIN F., MICHIELS R., BASTIEN H., JUSTRABO E. BORDES M., VIRY B.
An experimental model for cancer of the colon and rectum.
Digestion, 8 : 22-34, 1973

73 Mc CREDIE J.A., INCH W.R., ALDERSON M.
Effect of local radiotherapy on consecutive primary cancers in patients with carcinoma of the breast.
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
Juillet 1973. Abstracts of paper : p. 122

74 MIYAJI T.
Multiple primary malignant tumors among autopsy cases in Japan during the thirteen years : 1958 - 1970.
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
July 1973. Abstracts of paper : p. 3

75 MOBLEY D.F., MARTINEZ A.J.
Two histologically different primary carcinomas of the lung. A review of the litterature and presentation of a case.
Cancer, 22 : 287-292, 1968.

76 MOERTEL C.G.
Multiple gastric cancers.
Gastro-enterology, 32 : 1095-1103, 1957.

77 MOERTEL C.G.
Multiple carcinomas of the large intestine - A study of 261 cases
Gastro-enterology, 34 n° 1 : 85-95, 1958

78 MOERTEL C.G., DOCKERY M.B. and BAGGENTOSS A.H.
Multiple primary malignant neoplasms.
Cancer, 14 : 221, 1961

79 MOERTEL C.G.
Incidence and significance of multiple primary malignant neoplasms.
Ann. N.Y. Ac. Sc., 114 : 886-895, 1964

80 MOERTEL C.G., ELVEBACK L.R.
The association between salivary gland cancer and breast cancer.
J. Amer. Med. Ass., 210 : 306-308, 1969

81 MONTESANO R., MAGEE P.N., MOHR U.
Multiple primary tumours in rats treated with dimethylnitrosamine (DMN) and ethylmethanesulfonate (EMS).
VI th Perugia Quadrennial Conference on Cancer, July 1973.
Abstracts of paper : p. 82

82 MOUNIER-KUHN & Coll.
Statistique des cancers multiples à la Clinique ORL de Lyon.
J. Français ORL, 12 : 627-652, 1963.

83 MOORE C.
Smoking and cancer of the mouth, pharynx and larynx
J.A.M.A. 191 : 283-286, 1965

84 PAILLAS J., BOUVIER J.B. BLANCHON P., LADOUCH A.
VIEILLEFOND A.
Cancers bronchiques primitifs indépendants et simultanés.
Ann. Anat. Path., 16 : 335 - 342, 1971.

85 PAPILLON J., GUINET P.
Double cancer radio-induit.
J. Radiol. Electrol. 50 : 687-690, 1969.

86 PEMBERTON M., LENDRUM J.
Squamous cell carcinoma of the caecum following ovarian adenocarcinoma
Brit. J. Surg., 55 : 273-276, 1968.

87 PENDERGRASS E.P.
Adenocarcinoma of the right breast and osteogenic sarcoma of the right third rib in a patient who did not receive post-operative radiation.
Cancer, 22 : 644- 649, 1968

88 RABOTTI G.F.
Intracranial primary multiple tumours induced by Rous Sarcoma Virus in mammals.
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer. July 1973.
Abstracts of paper : p. 74.

89 RAVINA A.
Critique de l'expérimentation carcinogénétique et tératogénique chez le rat de laboratoire.
Presse Médicale, 79, 11 : 492, 1971

90 ROUSSEL J., PIGACHE R.
Les localisations multiples des cancers des voies aéro-digestives supérieures.
J. Radiol. Electrol., 49 : 465-470, 1968.

91 ROWLATT C., CHESTERMAN F.C., FRANKS L.M., SHERIFF M.U.
Multiple premary tumours in C 57 BL and C 3 H mice.
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer. July 1973.
Abstracts of paper : p. 61

92 RUDALI G.
Risques de cancérisation chez l'homme par les édulcorants de synthèse.
Pres. Médic., 79, 13 : 572-596, 1971.

93 RYAN R.F., Mc DONALD J.R.
Bronchogenic carcinoma with in situ carcinoma in the opposite lung : report of five cases.
Proc. Staff. Meet Mayo Clinic, 31 : 478-485, 1956.

94 SABIN
Multiple congenital neoplasms.
Archives of Pathology, 76 n° 6 : 602-604, 1963

95 SCHOENBERG B.S., FRAUMENI J.R., GREENBERG R.A. CHRISTINE B.
Multiple primary malignancies in Connecticut, 1935-1964 : clues to etiology.
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer, July 1973. Abstracts of paper : p. 1

96 SCHOTTENFELD D., BERG J.W., VITSKY B.
Incidence of multiple primary cancers - II- Index cancers arising in the stomach and lower digestive system.
J. Nat. Cancer. Inst., 43 : 77-86, 1969

97 SCHOTTENFELD D., BERG J.
Incidence of multiple primary cancers - IV - Cancers of female breast and genital organs.
J. Nat. Cancer. Inst., 46 : 161-170, 1971

98 SERROU B., DUBOIS J.B., POURQUIER H., ROMIEU Cl.
Immunodepression and multiple primary malignant tumors.
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
July 1973. Abstracts of paper : p. 112.

99 SHIELDS T.W., DRAKE C.T., SHERRICK J.L.
Bilateral primary bronchogenic carcinoma.
J. Thorac. Cardiovasc. Surg., 48, 3 : 401-417, 1964

100 SILVERMAN B.B., O'NEILL R.T.
Multiple malignant tumors associated with primary carcinoma of the ovary.
Surg. Gynec. Obstet., 134 : 244-248, 1972

101 SNEZHKO L.A.
Cancer de la peau associé à d'autres tumeurs malignes.
Vop. Onkol., 17 (9) : 8-11, 1971

102 SORENSON B.F.
Multiple primary tumors of the brain and bowel.
J. Neurosurg., 36 : 93-96, 1972.

103 SOUTHAM C.M., MOORE A.E., RHOADS C.P.
Homotransplantation of human cell lines.
Science, 125 : 158-160, 1957.

104 SPRATT J.S., HOAG M.F.
Incidence of multiple primary carcinoma for man year follow-up.
Ann. Surg., 164 : 775, 1966

105 STEER A., WAKABAYASHI T.
Multiple primary malignancy and radiation exposure : Hiroshima and Nagasaki.
VIth Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
July 1973. Abstracts of paper : p. 16

106 STEG A., BOCCON-GIBOD L.
Les tumeurs malignes primitives multiples de l'appareil urogénital. A propos de deux nouvelles observations.
Ann. Urol., 4 : 159-166, 1970.

106bis TANAKA T., KINOSITA R.
Transplacental induction of multiple primary tumors in rats treated with chemical carcinogens.
VI th Perugia Quadrennial International Conference on Cancer.
July 1973. Abstracts of paper : p. 79.

107 THOMA G.W.
The incidence and significance of myltiple primary tumors : a study of 2 344 necropsies from a cancer Research Hospital.
Amer. J. Med. Sci. 247 : 427-430, 1964.

108 THOMAS K.
Multiple primary tumours in oropharynx and laryngopharynx.
J. Laryng., 86 : 327-334, 1972.

109 TOOLAN H.W.
The possible role of cortisone in overcoming resistance to the growth of human tissues in heterologous hosts.
Ann. N.Y. Aca. Sci. 59 (3) : 394, 1954

110 TRAVIESCO C.R., KNOEPP L.F.
Multiple adenocarcinomas of the colon and rectum
Dis. Colon Rectum, 15 : 1-6, 1972.

111 TSUKADA Y., MOORE R.H., BROSS D.J., PICKREN J.W., COHEN E.
Blood groups in patients with multiple cancers.
Cancer, 17 : 1229-1232, 1964.

112 VAN LERBERGHE M.
Les cancers primitifs multiples. A propos de 379 observations.
Thèse Méd. Lille, 1970.

113 VARGA G., KOVACS B.
The simultaneous occurence of four primary malignant tumours.
J. Path., 105 : 57-61, 1971.

114 VONGTAMA V., KUROHARA S.S.
Second primary cancers of endometrial carcinoma.
Cancer, 26 : 842-846, 1970.

115 WARREN S., GATES O.
Multiple primary malignant tumors. A survey of the litterature and a statistical study.
Am. J. Cancer, 16 : 1358, 1932

116 WATSON T.A.
Incidence of multiple cancer.
Cancer, 6 : 365-371, 1953

117 WENGRAF C.
Second primary laryngeal chondroma.
J. Laryng., 83 : 89-90, 1969.

118 WILLIAMS M.J.
Extensive carcinoma in situ in the bronchial mucosa associated with two invasive bronchogenic carcinoma : report of a case.
Cancer, 5 : 740-747, 1952.

119 WYNDER E.L., BROSS I.J., FELDMAN R.H.
A study of the etiological factors in cancer of the mouth.
Cancer, 10 : 1300-1323, 1957.

120 WYNDER E.L., HOFFMANN D.
Experimental tabacco carcinogenesis.
Science, 162 : 862-871, 1958

121 WYNDER E.L., DODO H.
Epidemiologic investigation of multiple primary cancer of the upper alimentary and respiratory tracts - I. A retrospective study.
Cancer, 24 : 730-739, 1969.

122 WYNDER E.L.
Etiology of lung cancer. Reflections on two decades of research.
Cancer , 30 : 1332-1339, 1972.

123 WYSE E.P., HILL C.S.
Other malignant neoplasms associated with carcinoma of the thyroïd : thyroïd carcinoma multiplex.
Cancer, 24 : 701-708, 1969.

TABLE DES MATIERES


| | Page |
|---|---|
| INTRODUCTION ..... | 1 |
| HISTORIQUE ..... | 3 |
| ETUDE PERSONNELLE ..... | 6 |
| Critères de sélection ..... | 6 |
| Matériel d'étude ..... | 7 |
| Résultats ..... | 9 |
| Associations les plus fréquentes ..... | 28 |
| Cas difficiles ..... | 28 |
| REVUE CRITIQUE DE LA LITTERATURE ..... | 31 |
| Fréquence des cancers multiples ..... | 31 |
| Les cancers latents ou occultes ..... | 41 |
| Les associations les plus fréquentes ..... | 44 |
| PATHOGENIE ..... | 47 |
| Quelques données expérimentales ..... | 47 |
| Différentes théories pathogéniques ..... | 50 |
| CONCLUSION ..... | 60 |
| BIBLIOGRAPHIE ..... | 63 |